

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

405

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Denys SERSIRON

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 3 Février 1915, à Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES AMENORRHÉES
SECONDAIRES

Président : M. FIESSINGER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1941

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Denys SERSIRON

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 3 Février 1915, à Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES AMENORRHÉES
SECONDAIRES

Président : M. FIESSINGER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pathologie médicale

Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale }

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de
 l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale }

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements }

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique de cardiologie
 Clinique de neuro-chirurgie
 Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire }

ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 PASTEUR-VALLERY-
 RADOT.

MONDOR.
 HUGUENIN.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 AUBERTIN.
 TANON.
 PIEDELIEVRE.
 LEVY-VALENSI.
 Henri BENARD.
 CHIRAY.
 ABRAMI.
 FIESSINGER.
 LOEPER.
 RATHERY.
 LEREBoullet.
 NOBECOURT.

LAIGNEL-LAVASTINE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 MONDOR.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 VELTER.
 CHEVASSU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.

MOCQUOT.
 OMBREDANNE.
 HARVIER.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 M. VILLARET.
 TROISIER.
 MATHIEU.
 LAUBRY.
 Clovis VINCENT.
 N...
 HAZARD.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMLINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER .. Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.) .. Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{me} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimen-
 tale.
 LENEGRE Pathologie médicale.
 M^{me} J. LEVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirur-
 gicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.



III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

AGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER, Pathologie chirurgicale.

MM.

LE LORIER ... Pathologie chirurgicale.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHEVALLIER ..		de GAUDART ..	
DONZELOT		d'ALLAINES..	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET..	
LAROCHE (G.)..		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY	
SEZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
METZGER			
PORTES			
VIGNES			

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecote a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Le Docteur GILBERT SERSIRON

(La Bourboule)

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur FIESSINGER

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Paris

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage très respectueux de toute ma gratitude pour l'enseignement toujours si profitable que j'ai reçu de lui dans son service.

A MON MAÎTRE

Monsieur le Professeur Agrégé L. de GENNES

Médecin de l'Hôpital Lariboisière
(Hôpital temporaire Piccini)

Qui a bien voulu m'accepter dans son service et m'a permis d'y trouver les sujets d'observation de cette thèse. De son enseignement si clair et si précis, de l'accueil si bienveillant qu'il m'a réservé, des conseils et de la confiance qu'il a bien voulu me prodiguer, je tiens à lui exprimer ici mon respectueux et très profond remerciement.

A Monsieur le Docteur R. PALMER

Chef des Travaux de Gynécologie
de la Faculté

*Qui, par les conseils qu'il a bien
voulu me donner, a été pour moi un
guide d'une extrême bienveillance.*

*Qu'il reçoive ici l'expression de ma
réelle reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur J. VARANGOT

*Qui a bien voulu me permettre de
suivre sa consultation dans le service
de M. le Professeur Agrégé Portes.*

Mes très sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur CASTAIGNE

Directeur de l'Ecole de Plein Exercice
de Médecine et de Pharmacie
de Clermont-Ferrand

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Respectueux hommage de gratitude
pour la façon toute paternelle dont il
a bien voulu m'accueillir lors de ma
troisième année d'études.*

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stages

Monsieur le Professeur CARNOT

Monsieur le Professeur GREGOIRE

Monsieur le Professeur Agrégé OKINCZYK

Externat

Monsieur le Docteur SORREL

Monsieur le Docteur BRECHOT

Monsieur le Professeur FIESSINGER

Monsieur le Docteur HOUDARD

Monsieur le Docteur GIBERT

Monsieur le Professeur Agrégé TURPIN

Monsieur le Professeur Agrégé de GENNES

INTRODUCTION

La difficile question des aménorrhées secondaires pose des problèmes diagnostiques particulièrement complexes du fait de la très grande multiplicité des étiologies possibles; les découvertes d'hormonologie sexuelle faites depuis une dizaine d'années ont permis un progrès considérable dans la connaissance de nombre de ces symptômes, tant au point de vue pathogénie qu'au point de vue thérapeutique.

L'étude de la physiologie de l'ovaire et de la menstruation a été grandement approfondie, et un bref rappel de l'état actuel des connaissances sur ce sujet semble nécessaire pour pouvoir envisager cette question dans son ensemble.

Après quoi, le rappel des multiples causes des aménorrhées secondaires et des principales données pathogéniques correspondantes sera une utile introduction à son étude clinique.

Celle-ci comprendra, en effet, un certain nombre de constatations et d'épreuves qui, toutes, tendront à ramener à sa cause ce symptôme aménorrhée secondaire, pour que puissent être précisés au maximum les directives du traitement et les résultats qu'on peut en attendre.

RAPPEL DE PHYSIOLOGIE UTÉRO-OVARIENNE NORMALE EN DEHORS DE LA PUBERTÉ, DE LA MÉNopause ET DE LA GESTATION

MODIFICATIONS ANATOMIQUES AU NIVEAU DE L'OVAIRE.

L'ovaire, glande génitale femelle, contient dès la naissance dans sa corticale quelques centaines de milliers de follicules primordiaux. A partir de la puberté, chaque mois, un follicule se développe pour accomplir ainsi normalement son cycle évolutif. Trois ou quatre cents seulement se développent au cours de la vie.

Au début du cycle, un follicule commence à s'accroître; c'est la maturation folliculaire, aboutissant à l'ovissac complet ou follicule de de Graff. Celui-ci mesure quelques millimètres de diamètre; il se compose, de dehors en dedans, d'abord d'une thèque externe, simple feutrage conjonctif, puis d'une thèque interne très vascularisée dont les cellules ont une structure faisant présumer de sa fonction endocrine; sa lumière est limitée par la membrane de Slavjansky; elle la sépare d'un amas de cellules appelé

la *granulosa*; celle-ci renferme elle-même l'ovocyte. En quelques jours, au milieu de la *granulosa*, se forme une cavité dite folliculaire. Dans la paroi de cette cavité, se constitue un petit renflement de cellules, le *cumulus proliger*, où se trouve cet ovocyte. Au quatorzième jour, la tension du liquide folliculaire augmente, le follicule se rompt, l'ovule s'échappe dans la cavité péritonéale, accompagné de quelques cellules du *cumulus proliger*, formant la *corona radiata*, tandis que le liquide folliculaire s'écoule également : c'est l'ovulation.

C'est alors que débute la deuxième moitié du cycle : le follicule va devenir corps jaune. Les vaisseaux de la thèque interne pénètrent dans la *granulosa*; celle-ci s'organise alors, prenant à son tour une structure de glande endocrine. L'ancienne cavité folliculaire se comble peu à peu.

L'ensemble du cycle a duré en moyenne 28 jours. Si alors l'œuf n'est pas fécondé, le corps jaune va s'atrophier, un nouveau follicule commencera à s'accroître, tandis que l'ancien corps jaune, transformé en *corpus albicans*, diminuera toujours jusqu'à disparaître aux environs du 28^e jour suivant.

MODIFICATIONS ANATOMIQUES AU NIVEAU DE L'UTÉRUS.

A ces deux périodes ovariennes correspondent des modifications prolifératives de la muqueuse utérine. Cette muqueuse, tandis que sur l'ovaire s'accroît le

follicule de de Graff, commence à s'épaissir. Le chorion contient un certain nombre de glandes en tube, à bords rigoureusement parallèles; les culs-de-sac de quelques-unes d'entre elles, traversant la basale, vont même jusqu'à pénétrer superficiellement dans le muscle. Ces tubes glandulaires, de forme légèrement hélicine, ont une lumière régulière presque circulaire; l'épithélium, simple, est formé de cellules prismatiques à noyau assez volumineux, ovoïde et rapproché de la base; au pôle apical se trouvent quelques concrétions; des images de mitoses sont fréquentes; la zone de Golgi est bien condensée autour du noyau. Le chorion s'œdématie peu à peu.

Au moment de la ponte, l'épaisseur de la muqueuse mesure 4 à 5 mm. au moins. 24 à 36 heures après la ponte, fait capital, on voit se constituer, au niveau des cellules glandulaires, *la charge en glycogène* : au pôle basal apparaissent des enclaves bientôt très importantes, facilement colorables par l'iode; c'est ce glycogène, toujours contemporain de la deuxième période du cycle ovarien. Les tubes glandulaires de la muqueuse prennent alors un aspect de plus en plus contourné et leur lumière devient irrégulière, car les cellules épithéliales sont soulevées par des épines conjonctives; ceci donne en outre aux parois glandulaires un aspect festonné. Chaque cellule se bourre progressivement de glycogène; d'abord, il en reste encore au pôle basal, mais bientôt il se concentre surtout au pôle apical. Ce n'est qu'à la fin du cycle qu'il est évacué dans la lumière des tubes. Ces manifestations

constituent la phase sécrétoire, pendant laquelle, d'ailleurs, les cellules sont aussi colorables au mucicarmin.

Si la nidation ne se fait pas, le chorion se remplit de sang extravasé, toutes ces formations de muqueuse endométriale sont détruites et les règles apparaissent, laissant la couche basale à découvert; la muqueuse, au cycle suivant, va se régénérer à partir de cette basale et des culs-de-sac glandulaires, dont quelques-uns avaient franchi le niveau du muscle et n'avaient pas disparu.

LES HORMONES OVARIENNES.

En somme, deux sortes de manifestations se présentent, les unes ovariennes, les autres endométriales, en rapport chronologique étroit; un rapport de cause à effet a été nettement établi entre ces phénomènes; il est d'ordre hormonal, et ce facteur hormonal est double : la folliculine et la progestérone.

LA FOLLICULINE.

ALLEN et DOISY, en 1923, sachant que l'apparition, dans le vagin de souris, de cellules kératinisées est un symptôme d'œstrus, opérant sur une souris castrée, sont arrivés, par injection de liquide folliculaire de truie, à obtenir cette kératinisation vaginale. Le rapport était ainsi établi : Il existe une substance ca-

pable de produire les phénomènes morphologiques vaginaux correspondant à l'œstrus et susceptibles d'ailleurs de provoquer cet œstrus (le rut), chez l'animal entier. De même ALLEN, ASCHEIM, COURRIER, HARTMANN ont montré que les modifications endométriales physiologiques sont liées par la même dépendance aux phénomènes ovariens.

En 1932, DOISY et BUTENANDT ont extrait de l'urine une substance qu'ils ont obtenue cristallisée, l'*œstradiol*, ou hydrate de folliculine, dont une quantité de 1 γ , injectée à la souris castrée, produisait la kératinisation vaginale. Proche du cholestérol, ce corps dérive d'un noyau cyclopentanophénanthrénique (fig. p. 19).

Bientôt, il fut trouvé que 1 γ de *benzoate d'œstradiol*, injecté à la souris castrée, produit les modifications d'œstrus pendant une durée huit fois supérieure. Mais les corps œstrogènes sont nombreux. Ils sont actuellement chimiquement définis; leur dosage isolé n'est pas encore possible dans l'organisme : on peut seulement doser le pouvoir œstrogène de certaines humeurs. On a découvert récemment un corps n'appartenant pas à la série phénanthrénique, le diéthylstilbestrol, également œstrogène, mais assez toxique, dont la synthèse complète est industriellement réalisée.

La folliculine est sécrétée par les cellules de la thèque interne du follicule de de Graaf. Au cours du cycle, le taux des œstrogènes dans le sang s'accroît progressivement jusqu'à la menstruation pour tomber brusquement à zéro la veille des règles. La courbe

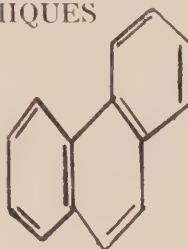
RAPPEL DE QUELQUES STRUCTURES ET FORMULES CHIMIQUES



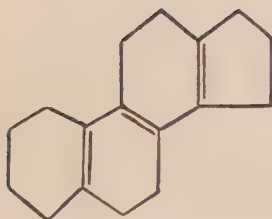
Benzène.



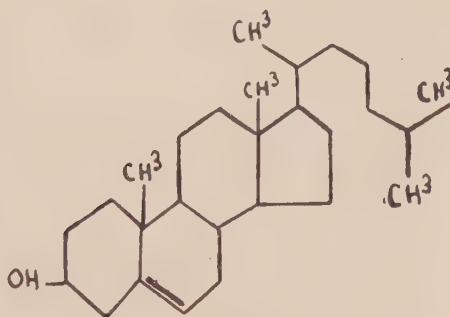
Naphtaline.



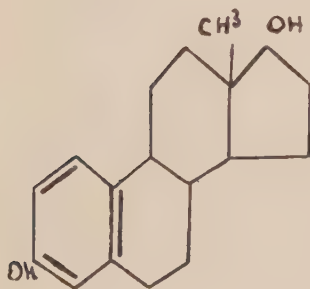
Phénanthrène.



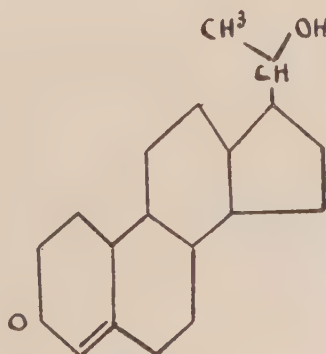
Cyclopentanophénanthrène.



Cholestérol.



Œstradiol.



Progestérone.

d'élimination urinaire présente deux clochers, l'un vers le 15^e jour, l'autre prémenstruel.

Parmi ses divers pouvoirs physiologiques, un des plus marqués semble être le développement du tractus génital avant la puberté, ou après, dans le cas où il était insuffisant.

Fonctionnellement, la première moitié du cycle utérin est sous sa dépendance.

Au niveau du vagin, chez la femme, les couches cellulaires de la muqueuse sont multipliées jusqu'à 20 ou 30 sous son influence, mais c'est un test insuffisant pour qu'il puisse être employé en clinique.

Au niveau du col, la sécrétion de la glaire transparente et filante est dominée par son action; chez la femme castrée, il suffit de 2 mmg. d'œstradiol pour la faire apparaître.

Le développement des glandes mammaires, enfin, lui est étroitement relié, et chez la femme adulte, la folliculine détermine l'apparition de phénomènes de congestion légère, s'accompagnant de sensation de tension du mamelon.

Les différents auteurs ne sont pas d'accord au sujet de l'action de la folliculine sur l'antéhypophyse. D'après EVANS et SIMPSON, après castration, chez la rate, l'antéhypophyse revêt une structure particulière, la glande se vascularise, les vacuoles se multiplient, en même temps que la production de l'hormone gonadotrope augmente. Si l'on fait intervenir la folliculine, cette production est d'abord inhibée; puis, peu à peu,

la glande reprend son aspect normal. MORICARD interprète différemment les faits. Lorsqu'il injecte de la folliculine à une rate castrée, il constate dans son tissu hypophysaire une prolifération intense, une modification de la colloïde dont les cellules s'étaient chargées, et la reprise de l'aspect normal, enfin, un appareil de Golgi qui devient volumineux. D'après ces signes, il conclut que le rôle de cette hormone serait, à son avis, une excitation sur l'antéhypophyse. Quoiqu'il en soit, il est actuellement admis par la majorité des auteurs que de petites doses de folliculine excitent la fonction antéhypophysaire, alors que les fortes doses prolongées l'inhibent.

En outre, et d'une façon générale, la folliculine se comporte comme un agent pharmacodynamique vago-trope; « toute élévation du tonus du sympathique entraverait les effets de la folliculine. La ménopause crée un état de sensibilité à l'adrénaline, qui fait penser à une hypersensibilité du système nerveux sympathique. L'adrénaline exerce une action antagoniste. L'injection d'atropine ralentit le cycle vaginal œstral chez la rate normale. » (SIMONNET.)

La folliculine, enfin, exerce une action sur le métabolisme en général, celui du calcium, celui des glucides; et, plus généralement encore, son influence est certaine sur les mitoses; témoins en sont les études faites, chez l'animal, sur le fibrome et même sur certaines tumeurs néoplastiques (cancer du goudron).

LA PROGESTÉRONÉ.

En 1928, COURRIER a démontré la nécessité d'une autre hormone ovarienne.

BOUIN et ANCEL, en 1931, sachant que, chez la lapine, il n'existait d'ovulation que provoquée par le coït, l'ont ainsi provoquée après avoir lié les canaux déférents du mâle. Ils ont donc obtenu un corps jaune avec la certitude qu'il n'y aurait pas de fécondation. Au moment du coït, l'utérus de la lapine présente une lumière formée de bourrelets muqueux réguliers; dix jours après, ces bourrelets sont remplacés par un aspect de fine dentelle. Si, après un coït infécond, on détruit le corps jaune, il n'y a pas d'apparition de la dentelle utérine. Là encore se retrouve l'étroite dépendance des manifestations utérines et ovariennes. Il s'agissait alors de trouver le lien de causalité : si la lapine est castrée quelques heures après le coït infécond, il n'y a pas de dentelle utérine les jours suivants; mais si l'on a injecté après la castration de l'extrait de corps jaune (purifié de folliculine), l'apparition de la dentelle utérine se manifeste : un principe contenu dans le corps jaune est le lien de cause à effet. Il fut rapidement défini.

Plusieurs chercheurs, et en particulier BUTENANDT, en 1934, arrivèrent à isoler quelques milligrammes de progestérone cristallisée.

L'hormone du corps jaune, sécrétée par cet organe, possède différentes actions pharmacodynamiques.

Elle a un pouvoir inhibiteur sur l'ovulation; ainsi,

chez la lapine, après un coït infécond, elle inhibe pendant quarante-huit heures l'ovulation.

Elle joue un rôle primordial dans la phase sécrétoire de la muqueuse utérine, mais cette phase ne peut se produire sans l'action préalable de la folliculine : la progestérone seule, injectée à une lapine impubère, ne suffit pas à provoquer la dentelle utérine; cette question sera d'ailleurs reprise plus loin.

La progestérone possède aussi un pouvoir inhibiteur de la contraction utérine, et en particulier s'oppose à l'effet de la post-hypophyse sur ce muscle.

Elle a enfin un pouvoir inhibiteur de l'action sécrétoire de la folliculine sur les glandes cervicales : une injection de progestérone diminue la sécrétion physiologique de la glaire cervicale; on sait que, chez une femme castrée, l'injection de 2 mmg. d'œstradiol fait apparaître la glaire; une injection proportionnée de progestérone concomitante montre une glaire très nettement diminuée.

Notion pharmaco-dynamique de la dualité hormonale ovarienne.

De toutes façons, ce n'est pas isolément que doivent être envisagées les différentes actions pharmacodynamiques de ces deux hormones, car, si peut-être elles s'opposent sur certains faits, aussi et surtout elles se complètent d'une façon indispensable quand il s'agit de provoquer la fonction fondamentale de la muqueuse utérine. Ainsi, lorsqu'à une lapine castrée

et impubère, on injecte, dans des proportions données, de la folliculine, puis de la progestérone, on obtient la formation de dentelle utérine. Lorsqu'on injecte seulement de la progestérone, la dentelle utérine ne se forme pas. Si, par contre, on injecte de la progestérone, puis de la folliculine, on n'obtient que des manifestations d'œdème et parfois d'hémorragie, sans apparition de dentelle. Enfin, si à une lapine, après un coït infécond, donc ayant un corps jaune actif, on fait une injection de folliculine, on empêche la dentelle d'apparaître. C'est pourquoi MORICARD peut dire :

« La conclusion qui s'impose de ces faits, c'est que l'effet de dentelle utérine est l'expression de l'action de la progestérone; mais, et ceci est capital, la production de la dentelle par action de la progestérone ne peut se faire qu'en présence de folliculine. Il faut une folliculinisation préalable et actuelle pour que l'utérus réponde normalement à l'action de la progestérone.

« La folliculine est sûrement présente sur l'utérus au début de l'action de la progestérone qui aboutit à la formation de la dentelle. Expérimentalement, il faut qu'il y ait une action associée de la folliculine et de la progestérone pour provoquer la dentelle. Injectée seule, la progestérone est incapable de provoquer l'apparition de dentelle utérine. Avec COURRIER et RAYNAUD, on ne peut admettre qu'il y ait un antagonisme physiologique entre folliculine et progestérone. On n'a pas non plus le droit de dire, comme le pense HISAW, que la folliculine agit d'abord et la pro-

gestérone ensuite. En effet, s'il n'y a pas assez de folliculine, l'utérus ne répond pas à l'action de la progestérone (HALLEN, CORNER et CLAUBERG). S'il y a trop de folliculine présente, on empêche la formation de dentelle (COURRIER). Si on inverse les conditions des actions relatives de la folliculine et de la progestérone, il n'y a pas de formation de dentelle, mais un état œdémateux avec possibilité d'aspect de polypes.

« Nous pouvons conclure qu'il y a un état de réceptivité de l'utérus à l'action de la progestérone qui dépend de la quantité et de l'ordre de l'action de la folliculine présente. En un mot, la folliculine rend l'utérus apte à répondre à l'action de la progestérone. Il y a association physiologique de la folliculine et de la progestérone.

« L'utérus a une réceptivité hormonale double (folliculine et progestérone), la première hormone conditionne la réceptivité de la seconde. Cette relation fonctionnelle sert de base à la notion de bi-réceptivité hormonale conditionnelle que nous avons émise. »

Chez la femme castrée, avec la seule folliculine, une menstruation dite folliculinique peut être obtenue, mais la transformation complète de la muqueuse n'est pas réalisée dans ce cas, et cette menstruation n'est en rien semblable à la menstruation physiologique. Une transformation de l'endomètre analogue aux modifications physiologiques peut au contraire apparaître lorsqu'on injecte consécutivement et à des doses appropriées la folliculine, puis la progestérone dans l'organisme d'une femme ovariectomisée; la

menstruation artificielle ainsi obtenue est dite alors folliculino-lutéinique.

Comme l'avait dit ZONDEK : « L'œstrine doit construire la muqueuse avant que la progestine puisse en changer les caractères (sécrétion de mucus par les glandes et accumulation de glycogène), de façon à donner les meilleures conditions pour la nidation de l'œuf fécondé. »

Ainsi, on le voit, ces inter-relations sont complexes, mais il faut savoir en outre, et ceci complique encore considérablement la question, que la sécrétion ovarienne est soumise aux gonadotrophines de l'antéhypophyse.

LES HORMONES ANTÉHYPOPHYSAIRES.

Ces sécrétions hormonales jouent tout d'abord un rôle trophique sur l'ovaire. Ainsi, ASCHHEIM et ZONDEK, par greffe à une souris impubère, obtinrent en deux ou trois jours un développement considérable de tout le tractus génital.

Elles jouent ensuite un rôle primordial sur l'ovulation : si on laisse se poursuivre l'expérience pendant 24 heures encore, on voit arriver à maturation les premiers follicules qui n'étaient jusque-là que très peu développés, et apparaître des manifestations d'œstrus (en cent heures).

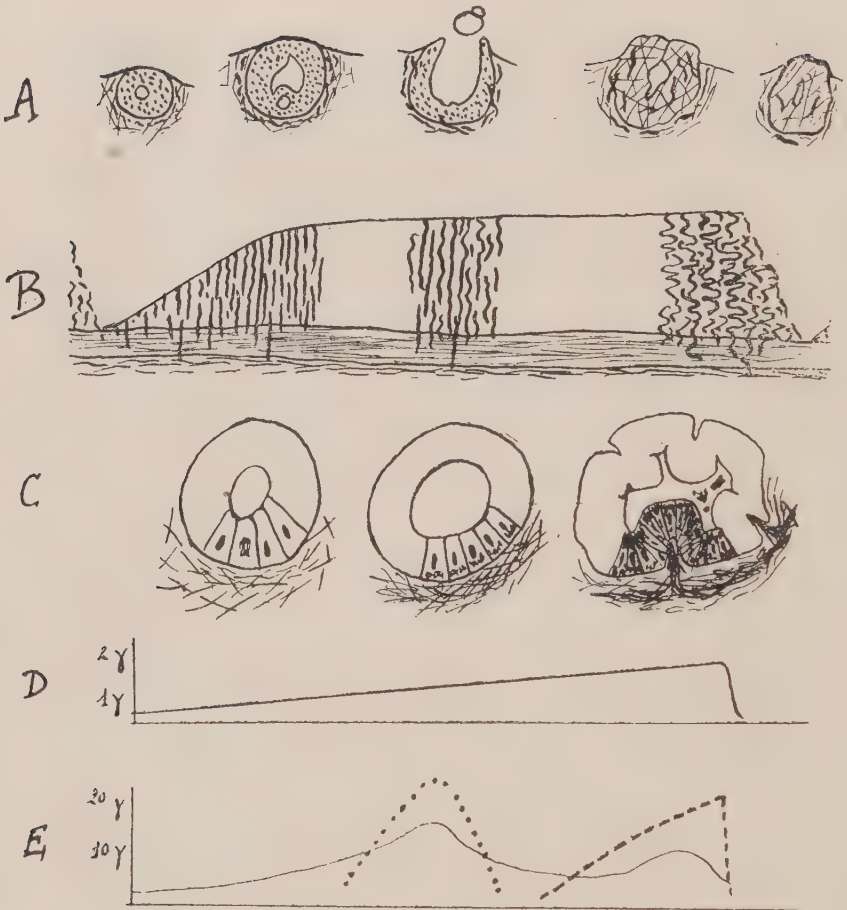
Tous ces phénomènes ne se produisent pas si la souris a été castrée préalablement; c'est donc que les modifications du tractus génital sont sous la dépen-

dance étroite de l'ovaire, et que cet ovaire lui-même est placé sous l'influence réactionnelle de l'antéhypophyse en ce qui concerne l'ovulation.

Comme le fait encore remarquer ZONDEK, l'antéhypophyse joue un rôle de véritable « moteur ovarien ». Mais de nombreux auteurs croient à une dualité des gonadotrophines hypophysaires et décrivent deux substances d'action particulière, la gonadotrophine A et la gonadotrophine B. La première présiderait à toutes les manifestations d'ordre folliculinique, la deuxième tiendrait sous sa dépendance la formation du corps jaune et de ses sécrétions.

Quoi qu'il en soit, l'antéhypophyse est bien le moteur ovarien; mais, comme il a été vu plus haut, la sécrétion hormonale gonadotrope est elle-même sous l'influence des hormones de l'ovaire sans que cette dernière fonction ovarienne soit définie d'une façon qui satisfasse l'unanimité des auteurs d'autres facteurs semblent parfois rentrer en jeu. De toutes manières, les relations d'interaction hypophyso-ovarienne n'en sont pas moins certaines, si le mécanisme de la sécrétion gonadotrope n'est pas toujours parfaitement élucidé.

Après les phénomènes hormonaux qui viennent d'être envisagés sous le point de vue du cycle menstruel en général, il est nécessaire d'étudier plus précisément les phénomènes qui ont lieu au niveau de l'utérus lui-même, c'est-à-dire la menstruation proprement dite,



SCHEMA RECAPITULATIF DU CYCLE UTERO-OVARIEN

- A : Maturation folliculaire, follicule, ovulation et corps jaune.
 B : Muqueuse utérine avec ses tubes glandulaires en phase folliculaire, follicullinique intermédiaire et lutéinique.
 C : Sections transversales des tubes glandulaires aux trois périodes correspondantes.
 D : Courbe des œstrogènes dans le sang.
 E : Courbe d'élimination urinaire ;
 des œstrogènes : —————
 du préguandiol : - - - - -
 de l'hormone gonadotrope :

RAPPEL DE PHYSIOLOGIE DE LA MENSTRUATION

Le mécanisme intime de la menstruation échappe encore aux investigations faites jusqu'à ce jour; mais, tandis qu'on ignore par quel mécanisme biochimique la folliculine possède telle action proliférative sur les cellules de l'endomètre, ou de même comment il se fait que la progestérone soit capable de produire telles manifestations sécrétoires de ces cellules déjà en prolifération, il est un certain nombre de facteurs indispensables à la chute de la muqueuse et à l'écoulement sanguin qui sont dès lors connus.

En effet, certains rapports ont pu être établis, en tant que cause déterminante de la menstruation.

1° L'endomètre doit avoir un certain développement, et ce développement, la progestérone seule ne peut le provoquer; la folliculine est indispensable pour obtenir son apparition.

2° L'augmentation du taux des deux hormones n'est pas un facteur efficace. La persistance d'un taux élevé aurait plutôt un effet d'empêchement.

3° C'est tout au contraire une chute de ce taux dans le sang qui a un pouvoir de déclenchement. De plus, on a pu mettre en évidence l'existence d'un temps de latence caractéristique entre cette chute du taux hormonal et l'apparition des règles: lors de la menstruation artificielle, c'est deux jours après la dernière injection de progestérone qu'apparaît la menstruation

folliculino-lutéinique, et c'est neuf jours après la dernière injection de folliculine qu'apparaît la menstruation folliculinique pure. La quantité de folliculine injectée ne joue pas sur la durée du temps de latence.

4° Enfin, dans ce dernier cas de menstruation folliculinique, il faut que la chute du taux de la folliculine dans le sang soit suffisamment brusque et suffisamment importante (abaissement au-dessous de 200 unités internationales, soit 0 mmg. 02) pour qu'apparaissent les phénomènes menstruels.

S'ajoutant à ces données, un certain nombre de constatations ont été faites, histologiquement, sur l'endomètre pendant la période qui précède juste et qui accompagne le début des règles.

Ainsi on a pu observer une première phase d'ischémie rapidement suivie de la formation d'hématomes sous-épithéliaux. Ce n'est qu'après cela seulement que se produit la chute de la muqueuse utérine et l'écoulement de sang incoagulable.

D'importantes études ont été faites sur l'incoagulabilité de ce sang menstruel (MORICARD) et ainsi on a pu arriver à la certitude de l'existence :

— Sur le plan général, d'un petit syndrome hémogénique constant;

— Et, au niveau de la muqueuse utérine, d'un principe anticoagulant probablement d'origine diastasi-que.

En résumé, malgré la connaissance de certains facteurs, il semble difficile d'essayer d'expliquer le mé-

canisme intime de la menstruation sans faire intervenir un facteur nerveux (sympathique) qui, d'une façon ou d'une autre, doit avoir le rôle intermédiaire entre la substance chimique hormonale et la réaction vasculaire menstruelle.

CONCLUSION.

Après cet exposé de la physiologie ovarienne et utérine de la menstruation, c'est à une toute récente communication du Docteur PALMER à la Société de Gynécologie de Paris que la conclusion sera empruntée :

« Pour obtenir des menstruations spontanées, il faut un ensemble harmonieux de facteurs :

« — Il faut qu'il y ait un endomètre et un système neurovasculaire utérin de réceptivité normale.

« — Il faut que l'ovaire fonctionne normalement et périodiquement, et pour cela qu'il présente une réceptivité normale aux incitations antéhypophysaires; certaines conditions de métabolisme général, notamment vitaminiques, sont également nécessaires pour un fonctionnement normal de l'ovaire.

« — Il faut que l'antéhypophyse fonctionne normalement et périodiquement. Or, si l'antéhypophyse commande le fonctionnement de l'ovaire, il semble que, par ricochet, les fluctuations hormonales ovariennes inhibent et stimulent périodiquement l'antéhypophyse; ce commandement réciproque est un mécanisme délicat, facilement perturbé, dans lequel les incursions

thérapeutiques peuvent être désastreuses. L'antéhypophyse est d'autre part également sous l'influence de l'encéphale (notamment de la région infundibulotubérienne), du ganglion cervical supérieur du sympathique, et des hormones des autres glandes endocrines.

« Il semble enfin démontré que les fortes doses de folliculine ou de testostérone inhibent l'antéhypophyse, alors que les faibles doses l'excitent.

« Il est un point sur lequel il nous paraît qu'on n'a pas suffisamment insisté : c'est le facteur neuro-végétatif. La menstruation comporte localement au niveau de l'utérus un véritable orage vaso-moteur; cet orage vaso-moteur utérin est accompagné de modifications neuro-végétatives générales, constantes même quand elles n'entraînent pas de signes gênants; il nous paraît logique d'admettre une action spéciale du sympathique sur l'hypophyse à ce moment. Autrement dit, nous pensons que la perturbation neuro-végétative de la menstruation a un rôle dans la stimulation périodique de l'antéhypophyse. » Certains auteurs ont émis récemment l'hypothèse d'un centre nerveux sexuel primordial, tubérien, sous le contrôle vago-sympathique, agissant sur l'antéhypophyse et dont l'existence confirmée permettrait d'expliquer comment tout le système endocrinien génital est placé sous l'influence très générale du cosmos, latitude, climat (saison du rut pour l'animal), température, facteurs de nutrition ou facteur affectif, etc., etc...

Après ce rappel de la physiologie du cycle utéro-ovarien complet, il semble plus aisé de concevoir ce

que sera exactement une aménorrhée, et d'entrevoir déjà qu'elle pourra être la conséquence d'une multitude de troubles, s'attaquant chacun à l'un des rouages du mécanisme si complexe de cette fonction menstruelle.

DÉFINITION DE L'AMÉNORRHÉE SECONDAIRE

L'aménorrhée secondaire est une aménorrhée pathologique, par opposition à l'aménorrhée physiologique de la puerpéralité ou de la ménopause. Elle est dite secondaire parce qu'elle survient après une période durant laquelle une ou plusieurs menstruations plus ou moins normales se sont manifestées; et ceci par opposition à l'aménorrhée primaire, qui est l'absence totale d'apparition des règles après la date normale de la puberté.

On distingue deux types d'aménorrhées secondaires : l'aménorrhée active, où les éléments du molimen cataménial persistent, et l'aménorrhée passive, où aucun phénomène cyclique ne se manifeste. L'une ou l'autre peut s'établir d'emblée, ou au contraire ne survenir qu'après une phase d'hypo ou d'oligo-ménorrhée croissante, parfois d'hyper-ménorrhée, voire même de métrorragie.

Une réserve est à faire en ce qui concerne la puberté, où il ne faut pas prendre des phénomènes pratiquement normaux pour un processus pathologique; à ce moment, en effet, il est très fréquent de consta-

ter que la menstruation ne s'établit pas d'une façon rigoureusement périodique au début, et l'absence de quelques cycles, après les premières règles, n'est pas pathologique dans la première année. De même, après trente-cinq ans, la disparition des règles pose parfois le problème de savoir s'il s'agit d'une aménorrhée transitoire ou d'une ménopause anticipée.

ÉTIOLOGIE — PATHOGÉNIE

Avant d'envisager l'étiologie des aménorrhées, il semble nécessaire de bien rappeler que l'aménorrhée n'est pas une entité pathologique, mais uniquement un symptôme; même dans les formes où elle résume à elle seule toute la symptomatologie, il y a toujours à sa base un trouble causal dont elle n'est jamais que la manifestation clinique, l'extériorisation à nos sens, qu'il s'agisse de perturbation gynécologique, générale ou endocrinienne, et qui dans certains cas reste encore parfois très imparfaitement élucidée.

Il semble qu'il soit nécessaire, pour envisager les aménorrhées secondaires du point de vue étiologique, de les classer en aménorrhées lésionnelles, c'est-à-dire relevant d'une cause destructrice, et en aménorrhées fonctionnelles relevant d'un processus de dysfonction.

AMÉNORRHÉES SECONDAIRES LÉSIONNELLES.

Dans cette catégorie, seront comprises toutes les aménorrhées secondaires dont la cause déclenchante sera une lésion destructrice siégeant au niveau d'un des trois relais dont l'intégrité est nécessaire à la fonction menstruelle normale.

1. La lésion peut siéger au niveau de l'*utérus*; il peut s'agir alors d'un curetage trop poussé, de destruction par irradiations insuffisamment filtrées, de tuberculose de l'endomètre ou plus rarement d'infection, de métrite banale.

2. La lésion peut siéger au niveau de l'*ovaire* : souvent la castration chirurgicale n'entraîne l'aménorrhée que si aucun fragment d'ovaire, si minime soit-il, n'est laissé *in situ*; la castration radiothérapique n'est absolue que suivant l'intensité des doses et l'âge de la femme. Elle est d'autant moins absolue que la femme est plus jeune et que les doses sont moindres.

Le kyste mucoïde banal n'est en général pas à la source d'aménorrhée; de même, les salpingites n'entraînent que rarement une destruction complète du parenchyme ovarien, sauf la salpingite tuberculeuse de mauvais pronostic fonctionnel.

3. Au niveau de l'*hypophyse*, la destruction complète par hypophysectomie entraîne expérimentalement une atrophie rapide de tout le tractus génital avec arrêt définitif de la menstruation. Par contre, la radiothérapie hypophysaire aux doses habituelles pour tumeurs ne supprime pas toujours les menstruations ultérieures.

Au point de vue pathogénique, ces aménorrhées secondaires semblent d'explication facile si l'on connaît le mécanisme physiologique de la menstruation. Elles sont réalisées par la destruction de l'un des relais,

AMÉNORRHÉES SECONDAIRES FONCTIONNELLES.

Bien plus nombreuses et plus intéressantes sont ces aménorrhées secondaires dont la classification est forcément plus artificielle.

Un premier groupe important relève d'un *trouble général*.

Une maladie générale, une pyrexie aiguë grave, telle que fièvre typhoïde, scarlatine, septicémie surtout puerpérale, entraîne une aménorrhée dont le caractère est le plus souvent passager et qui semble une réaction de défense de l'organisme.

De même les maladies de la nutrition, diabète par exemple, carence vitaminique ou tout état de misère physiologique quelconque, sont des facteurs fréquents d'aménorrhée.

Enfin, il existe des aménorrhées de causes psychiques ou réflexes par choc physique ou choc moral, changement de vie, de climat, bain froid, etc...

Ces aménorrhées sont de pathogénie difficile à expliquer, et il semble qu'on n'ait pas suffisamment insisté sur le facteur neuro-végétatif qui peut intervenir soit directement sur l'ovaire, soit indirectement sur lui par l'intermédiaire d'une action sur l'anté-hypophyse; celle-ci est en effet, comme il a été dit plus haut, sous l'influence de l'encéphale et du système sympathique, ce qui pourrait expliquer, par exemple, les influences climatiques, réflexes ou émotives sur la menstruation; on pourrait imputer à l'action neuro-végétative directe sur l'ovaire le méca-

nisme pathologique des facteurs étiologiques de carences ou d'altérations générales de l'organisme, qui, entre autres, pourraient troubler son système neuro-végétatif propre.

Un autre groupe d'aménorrhées secondaires fonctionnelles reconnaît une étiologie *endocrinienne*.

C'est ainsi qu'au cours de divers syndromes hypophysaires, adiposo-génital surtout, acromégalie, syndrome de Cushing ou cachexie hypophysaire de Simmonds, elle est un symptôme fréquent.

Très fréquemment aussi s'observe-t-elle au cours de tous les syndromes thyroïdiens : la maladie de Basedow, mais surtout l'hypothyroïdisme, s'accompagnent fréquemment d'aménorrhée, et il existe quantité de ces syndromes frustes qui doivent être recherchés systématiquement. Au cours de la maladie d'Addison, l'aménorrhée est beaucoup plus tardive.

Connaissant la multiplicité des inter-réactions de ces glandes entre elles, on peut expliquer, assez confusément d'ailleurs, par inhibition hypophysaire, la pathogénie de ces aménorrhées.

Mais, dans cette catégorie d'aménorrhées endocriniennes, autant que dans celles relevant de causes générales, il est un facteur auquel toute son importance doit être rattachée : la part du *terrain hypogénital*, qui est en effet certainement très grande dans la genèse de la plupart de ces aménorrhées. Ainsi, un retard de la puberté qui se fait plus ou moins régulièrement, un manque de développement

vulvaire avec petites lèvres hypoplasées, une étroitesse du vagin à paroi antérieure très courte, un utérus hypoplasé, rétrofléchi ou, au contraire, en hyperanteflexion, une brièveté anormale du périnée, le manque du développement des seins, en sont autant de signes hautement évocateurs. Il est fréquent que la cause n'en soit pas décelée explicitement, fréquent même de n'y trouver associé aucun dysfonctionnement endocrinien, mais il faut connaître de même la fréquence relative dans les antécédents de ces hypogénitaux frustes, d'une affection héréditaire telle que l'hérédo-syphilis ou d'une maladie de l'enfance, comme, en particulier, la tuberculose génito-péritonéale.

Une place à part semble devoir être faite à un certain nombre d'aménorrhées dont la cause est A LA FOIS LÉSIONNELLE ET FONCTIONNELLE.

Il s'agit ici des *kystes ovariens à activité hormonale*. Ce sont de petits kystes lutéiniques surtout folliculaires, dont l'activité hormonale est manifeste et dont l'étude des conséquences (hyperplasie glandulo-kystique), reproduites expérimentalement, a montré qu'il s'agissait d'aménorrhées hyper-hormonales. L'aménorrhée est produite ici par un déséquilibre du rapport folliculine-progestérone.

A ces kystes fonctionnels, on peut rattacher certaines *tumeurs à activité hormonale variable*, génératrice aussi, mais parfois seulement, d'aménorrhées, les arrhénoblastomes ou tumeurs virilisantes et les

tumeurs de la *granulosa*, appelées encore, à tort d'ailleurs, folliculomes.

Soit que le kyste disparaisse spontanément, soit qu'on procède à l'ablation de la tumeur, la menstruation reparait en général dans ces cas-là.

EN CONCLUSION, on peut penser que si, dans certains cas, l'étiopathogénie des aménorrhées secondaires semble facile à saisir (il s'agit là surtout des aménorrhées lésionnelles), dans la grande majorité des cas, qui est constituée d'ailleurs par des syndromes souvent très frustes, le diagnostic étiologique, indispensable au traitement, demandera des méthodes d'investigation précises, souvent une mise en observation plus ou moins prolongée, et même à ce prix n'arrivera pas toujours à un résultat positif indiscutable.

ÉTUDE CLINIQUE

L'étude clinique a pour but l'obtention d'un diagnostic aussi précis que possible. Ce sera simple dans certains cas où, par exemple, une affection gynécologique mutilante aura été trouvée dans les antécédents, ou bien lorsqu'une maladie aiguë, organique ou cachectisante, sera en cours d'évolution; des investigations multiples et précises seront nécessaires dans tous les autres cas, et en particulier tous ceux où la notion endocrinienne entrera en jeu d'une façon directe ou même seulement d'une manière éloignée.

Les signes fonctionnels et le mode de début seront d'abord recherchés par l'interrogatoire. Les signes généraux comprendront l'intéressante étude de la courbe thermique. Les signes physiques donneront enfin des notions très importantes, la morphologie surtout, l'examen des sécrétions vaginales, l'examen au spéculum qui permet de se rendre compte de l'état de la glaire cervicale et de pratiquer le test de Schiller; toutes ces épreuves fonctionnelles peuvent être des tests souvent fort utiles, mais il en est une, la biopsie de l'endomètre, qui les dépasse toutes en portée sans aucun doute. Elle a permis en effet, par une

pratique répétée, d'avancer véritablement d'un grand pas dans la connaissance de l'hormonologie sexuelle.

INTERROGATOIRE ET SIGNES FONCTIONNELS.

Du point de vue clinique, l'aménorrhée secondaire peut avoir un mode d'installation variable, progressif ou brutal; un interrogatoire précis et détaillé est nécessaire, car il est indispensable d'avoir le plus de détails possibles, tant sur ce mode de début que sur le caractère des menstruations antérieures depuis la puberté, dont la date elle-même a sa valeur.

La durée du cycle normal habituel de la femme, l'abondance et la durée de ses pertes, la présence ou l'absence de caillots dans celles-ci, de syndromes douloureux, de signes généraux, etc., sont autant de renseignements qui vont aiguiller un diagnostic de suspicion sur l'état hormonal antérieur de la malade.

L'aménorrhée secondaire hypo-hormonale est souvent progressive : règles de moins en moins abondantes et de plus en plus espacées, s'accompagnant ou non d'un syndrome fonctionnel en général analogue à celui de la ménopause : bouffées de chaleur, palpitations, crises de transpiration, céphalée, insomnie, asthénie, etc.

Parfois, au contraire, c'est un syndrome d'hyperfolliculinie qui a précédé l'aménorrhée. L'augmentation de volume et la tension douloureuse des seins en phase pré-menstruelle, en est un bon signe; souvent il s'accompagne d'une augmentation du tour de la taille et des hanches, de troubles neurotoniques, pal-

pitations, algies précordiales, extrasystoles, ou de troubles circulatoires à type Raynaud, rythmés par les règles. DE GENNES a insisté sur la fréquence de la fièvre prémenstruelle en phase lutéinique, d'asthme prémenstruel, d'urticaire du quinzième jour, comme tests cliniques d'hyperfolliculinie; il a insisté enfin sur l'importance du syndrome du quatorzième jour, qu'il donne comme test pathognomonique.

Ces signes fonctionnels cliniques peuvent permettre parfois d'orienter le diagnostic; et ainsi une aménorrhée survenant après une période d'hyperfolliculinie bien nette sera peut-être hyperhormonale; inversement, une aménorrhée progressive sera peut-être hypo-folliculinique. Par ailleurs, si le molimen cataménial persiste malgré l'absence des règles, il pourra être permis de songer à un fonctionnement ovarien normal ou subnormal; et ce sera peut-être du côté utérin qu'il faudra chercher la cause du dysfonctionnement.

Mais ces données sont un peu théoriques, et, sauf dans des cas très nets, et parfois même dans ces cas-là, il est surprenant de constater, en poursuivant l'examen, que souvent les présomptions jusque-là formulées étaient en réalité sans fondement.

L'étude de la menstruation a été longtemps le seul guide possible, mais on sait que hypo ou hyperménorrhée semblent pouvoir correspondre à des états hormonaux variables; par ailleurs, il existe des observations de femmes réglées de façon absolument normale apparemment, et dont le fonctionnement hor-

monal a été trouvé notablement insuffisant; au contraire, tout en se souvenant qu'en définitive le seul test absolu de fonctionnement ovarien normal reste la possibilité de gestation normale, on sait qu'il n'est pas exceptionnel d'observer des grossesses ayant débuté au cours d'aménorrhées secondaires, ou même chez des femmes n'ayant jamais été réglées.

Le rappel de ces faits tend à prouver qu'il ne faut pas vouloir attribuer aux signes fonctionnels extérieurs plus qu'une valeur d'orientation, souvent très utile, mais parfois très incertaine seulement ou même contradictoire.

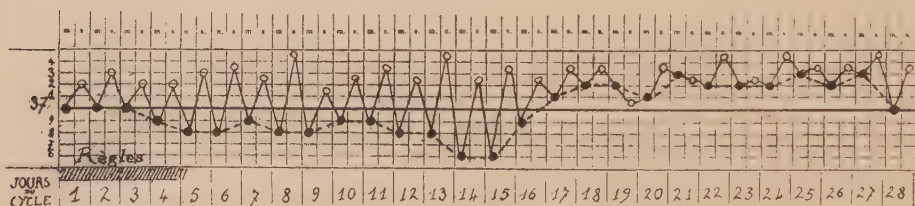
SIGNES GÉNÉRAUX.

Parmi les signes généraux, fatigue, amaigrissement, tendance à l'embonpoint, nervosité, voire même altération du psychisme, la plupart sont de caractère banal et bénin en général; mais il en est un qui semble devoir être mis en valeur particulièrement. Certains auteurs, MOCQUOT et PALMER en particulier, attachent une notable importance à la *température* comme facteur de diagnostic hormonal; il s'agit là de la température rectale, prise avec soin régulièrement tous les matins, avant le lever, avec le même thermomètre, à heure fixe autant que possible et pendant deux cycles au moins. La température vespérale doit être prise aussi, mais elle n'est pas à considérer au point de vue hormonal, elle sert seulement de témoin.

Sur un grand nombre de cas, ils ont établi que chez

la femme normale, au cours du cycle, la température ainsi définie variait de quelques dixièmes de degré avec les phases endocriniennes génitales.

Schématiquement, on note, après les règles, une température nettement au-dessous de 37° , qui descend encore d'un dixième pendant les deux ou trois jours que dure l'œstrus; à ce moment se produit un décalage, la température s'élève à $37^{\circ}1$, puis $37^{\circ}2$ ou $37^{\circ}3$, jusqu'à la veille des règles où elle redescend alors à 37° et s'y fixe pendant deux ou trois jours.



Exemple de courbe thermique normale.

La phase folliculinique correspond à une phase hypothermique, et la phase lutéinique à une phase hyperthermique; mais il faut noter ici le caractère minime de ces variations physiologiques, quatre à cinq dixièmes d'écart total (leur rapport avec la fièvre prémenstruelle pathologique autour de $37^{\circ}5-38^{\circ}$ semble assez nettement établi dans le syndrome clinique dit d'hyperfolliculinisme).

Pour ces auteurs, cette étude de la courbe thermique se trouve être un excellent reflet des fluctuations hormonales ovariennes, mais n'ayant toutefois en rien un caractère de mesure quantitative. Chez la femme

castrée, dont la température ne subit aucune variation hormonale physiologique, l'injection de progestérone provoque l'hyperthermie au-dessus de 37°; les injections appropriées de folliculine et de progestérone capables de provoquer la menstruation artificielle, rétablissent une courbe thermique analogue à la courbe normale. Chez une aménorrhéique, la constatation de variations thermiques cycliques permet donc de présumer de fonctions ovariennes conservées au moins partiellement; dans ce cas particulier, ce pourrait être, au moins, un guide fort utile pour fixer la date des épreuves fonctionnelles, si on ne peut toujours lui attribuer en outre une valeur plus importante.

SIGNES PHYSIQUES.

A) L'importance de la *morphologie générale* est d'emblée assez considérable: le type constitutionnel, la présence d'une obésité à caractère localisé ou non, le volume des seins, l'état du système pileux, la pigmentation, l'état de la peau, etc., pourront donner une première notion. C'est ainsi que parfois, dès le premier abord, dans des cas schématiques, on pourra reconnaître une influence hypophysaire, thyroïdienne ou même surrénalienne dominant le tableau de l'aménorrhée. Ces signes peuvent exister nettement ou, au contraire, ne constituer qu'une légère tendance qui ne fera qu'orienter vers un diagnostic de supposition que pourrait tout de même fortement étayer la prise de la tension artérielle, la mesure du métabolisme de base ou une radiographie de la selle turcique. Par-

fois cependant, dans des cas très complexes, lorsque, après tous les autres examens, on n'aura obtenu qu'un faisceau de données difficiles à interpréter, on pourra revenir à ces tendances présumées et partant de là obtenir quelquefois, intuitivement presque, des résultats heureux.

B) *Examen gynécologique.*

L'examen gynécologique peut apporter des données bien plus précises.

1. — MORPHOLOGIE VULVAIRE.

La morphologie vulvaire renseigne sur l'état folliculinique général de la malade, la « folliculinisation au long cours » de PALMER. Ainsi une morphologie vulvaire normale, sous la dépendance de la sécrétion hormonale ovarienne folliculinique en particulier, est l'indice que, dans le temps, cette sécrétion a, pendant une certaine période au moins, été suffisante. MORICARD a insisté sur l'atrophie des petites lèvres comme test de carence folliculinique; une vulve floride, aux nymphes charnues, est bien souvent, au contraire, un signe d'hyperfolliculinie. Il faut cependant tenir compte, dans ces appréciations, des caractères raciaux ou héréditaires qui pourraient tromper.

2. — LES SÉCRÉTIONS VAGINALES.

Les sécrétions vaginales sont ensuite recueillies sur la spatule d'une demi-pince languette, avant tout autre examen endo-vaginal; elles peuvent être modifiées,

soit parfois par la sécrétion cervicale s'écoulant dans le vagin, soit par une affection quelconque du vagin lui-même ou de l'endomètre. Leur aspect et leur pH au réactif de GUILLAUMIN doivent être notés; si le pH est supérieur à 5, l'examen direct et le frotti sont indiqués. La leucorrhée et l'élévation du pH vaginal peuvent relever d'une hypofolliculinie; mais l'hyper-sécrétion cervicale (qui, comme ce sera dit plus loin, traduit, elle, l'hypofolliculinie) peut être une cause d'erreur si par son abondance elle vient modifier l'état vaginal en élevant son pH.

Examen du col au spéculum.

Ce n'est qu'après l'examen des sécrétions vaginales dont la mesure du pH peut être facilement faussée, qu'on pratiquera l'examen au spéculum, sans lubrifiant autant que possible.

3. — ETAT DU COL ET MUCUS CERVICAL.

On se rend compte alors de l'état du col. Il est congestionné et souvent entr'ouvert au moment de l'œstrus. On constate aussi la présence ou l'absence de la glaire à l'orifice cervical. Son abondance doit être notée, puis elle doit être prélevée à la pince; en ouvrant les deux branches de la pince, on peut s'apercevoir de ses différentes qualités et reconnaître en particulier s'il s'agit de la glaire abondante, transparente et filante qui, pour MORICARD puis PALMER, est un test de phase folliculinique, ou, au moins, de folliculinie actuelle. Normalement, en phase post-mens-

truelle, son pH varie autour de 6, en-dessous de 6,5 en tout cas à ce stade. Du 12^e au 15^e jour environ, dans les cas normaux, elle prend ses caractères typiques décrits plus haut; son pH alors s'élève au-dessus de 7. Une persistance anormale de la glaire cervicale traduit une action folliculinique qu'aucune action de progestérone ne vient freiner. On sait en effet que, chez la femme castrée, on peut la faire apparaître par injection de 2 mmg. de benzoate d'œstradiol, et la faire décroître par l'injection de 5 à 10 mmg. de progestérone.

Après cet examen, l'expression du col à l'aide des deux valves, véritable « traite du col », fait sourdre la glaire endo-cervicale, peu abondante et peu filante, de pH égal ou supérieur à 7 normalement, et qui en l'occurrence est souvent absente ou au contraire trop abondante.

4. — TEST DE SCHILLER.

Le test de Schiller doit ensuite être recherché par pulvérisation de lugol sur le col. On obtient ainsi normalement une coloration brun acajou uniforme de la muqueuse. Après la ménopause, et dans certaines aménorrhées prolongées comme dans la castration, PALMER a pu montrer que la présence de taches fonctionnelles rosées, par défaut d'imprégnation du lugol, tenaient à un déficit folliculinique prolongé. Cette assertion semble vérifiée par le fait que l'injection de 2 mmg. de benzoate d'œstradiol les fait disparaître en deux jours pour plusieurs semaines.

5. — LE TOUCHER VAGINAL.

Il semble préférable, en effet, de ne pratiquer le toucher vaginal qu'après ces investigations dont il aurait pu faire varier les résultats. Son but est d'apprécier surtout l'état de développement du col et du corps utérin et le volume des ovaires. Il a été vu plus haut que la folliculine exerce une action trophique sur l'utérus, aussi, un col petit, conique et ferme, surmonté d'un corps de volume anormalement peu développé, pourront être des arguments en faveur d'une hypofolliculinie antérieure. Cependant, l'utérus est un récepteur folliculinique dont la sensibilité est souvent difficile à apprécier, dans le domaine trophique tout au moins, et lorsque seul, il tranche dans le tableau par son hypotrophie, on pourra suspecter un trouble de réceptivité à son niveau. On sait en outre que, lors de l'œstrus, de même qu'à la phase prémenstruelle, l'utérus est le siège d'une congestion et d'un ramollissement qui peuvent être appréciés utilement par le toucher, et amener parfois d'intéressantes indications.

Au niveau des ovaires, la constatation d'une petite masse, parfois douloureuse et augmentée de volume, coïncidant avec la notion d'aménorrhée relativement récente, avec la présence d'un utérus de volume normal, ou augmenté et ramolli, de quelques signes fonctionnels d'hyperfolliculinie, feront suspecter un kyste folliculinique. En cas de kyste du corps jaune, la perception d'une même tuméfaction serait plus difficile

à ramener à sa cause; cette notion d'ailleurs a été très discutée et même contestée.

6. — BIOPSIE FONCTIONNELLE DE L'ENDOMÈTRE.

La biopsie de l'endomètre semble, de tous les examens fonctionnels qu'on a pratiqués jusqu'à présent pour connaître l'état de la sécrétion endocrine ovarienne, celui dont les résultats sont les plus nets et les plus intéressants, malgré quelques difficultés d'interprétation qu'on rencontre dans certains cas. Sachant qu'à l'aide de principes chimiquement définis, le benzoate d'œstradiol et la progestérone, on arrive à produire des modifications particulières de l'endomètre, on en déduit qu'à partir de telles modifications, on peut présumer de la présence dans l'organisme de ces mêmes hormones. C'est sur ce raisonnement qu'est fondé le principe de l'examen de la biopsie de l'endomètre.

C'est MORICARD qui, en France, a vu le premier l'intérêt primordial de cette exploration « cyto-hormonale » comme test de la valeur fonctionnelle de l'ovaire. VARANGOT en a mis au point la technique, et cette exploration tend à devenir maintenant classique, à condition toutefois que certaines précautions soient prises dans ses indications.

Critères hormono-histologiques du fonctionnement ovarien.

1° Chez la femme normale, la biopsie de l'endomètre en phase prémenstruelle fournit une muqueuse histologiquement caractérisée par l'aspect suivant :

- Etat prolifératif de l'épithélium glandulaire;
- Les cellules glandulaires sont colorables au mucicarmin;
- Leur réseau de Golgi est dispersé.

Enfin et surtout :

- Le pôle basal et apical des cellules est fortement chargé en *glycogène*;
- La lumière des tubes glandulaires est déformée par la présence d'*épines conjonctives*.

Tel est caractérisé « l'état folliculino-lutéinique typique » de MORICARD, test de présence de corps jaune, ou tout au moins, de présence de lutéine ou de progestérone dans l'organisme.

Peu après le milieu du cycle, l'aspect est nettement différent, il réalise « l'état folliculinique intermédiaire ». Le glycogène est ici surtout basal, les tubes glandulaires ne sont pas déformés, c'est le stade de transition avec le stade post-menstruel que caractérise l'état folliculinique typique.

Dans ce cas :

- La muqueuse a un épithélium prolifératif;
- Le corps de Golgi est ici condensé, dans les cellules glandulaires;
- Celles-ci ne sont pas colorables au mucicarmin;
- Elles ne contiennent pas de glycogène;
- Les tubes glandulaires ne sont pas déformés;
- Le chorion a un aspect œdémateux.

De telles constatations histologiques traduisent la présence de folliculine dans les humeurs,

2° Pathologiquement, des aspects différents peuvent être rencontrés.

Tout d'abord, la transformation déciduiforme du chorion : de grandes cellules claires apparaissent à la partie superficielle du chorion, elles sont chargées de glycogène et leur zone de Golgi est particulièrement volumineuse. Cet aspect déciduiforme du chorion accompagne l'aspect folliculino-lutéinique : il a pu être observé expérimentalement après de très fortes doses de progestérone. Il est rare en cas d'aménorrhée.

Ensuite, les aspects folliculiniques atypiques : ils sont nombreux et d'interprétation difficile, mais il est également rare de les rencontrer en cas d'aménorrhée ; c'est beaucoup plus souvent le fait d'états dystrophiques, parfois pré-cancéreux, que l'on observe surtout accompagnant un polype, par exemple, ou en tout cas sur des muqueuses qui saignent.

Des aspects pathologiques sont réalisés aussi par la présence à contretemps d'états normalement retrouvés à leur phase physiologique.

Les cas de beaucoup les plus fréquents enfin sont caractérisés, soit par l'atrophie de l'endomètre, où aucune manifestation proliférative ni sécrétoire ne peut être retrouvée, soit par la constatation d'aspects normaux trouvés à une époque où leur présence leur confère un caractère pathologique.

Technique. — Pour qu'elle soit intéressante, la biopsie fonctionnelle de l'endomètre devait pouvoir être facilement pratiquée et, au besoin, facilement répétée, c'est-à-dire ne pas présenter pour la femme un trop

important désagrément. Telle qu'elle est réalisée actuellement, elle ne provoque qu'une douleur minime, très supportable; on emploie la canule de NOVAK et VARANGOT, légèrement recourbée à son extrémité dans la concavité de laquelle se trouve un petit orifice à bord dentelé. Elle est montée sur une seringue, et c'est par une aspiration unique suivie du retrait de la canule que se fera le prélèvement.

Le fragment doit être prélevé à la partie supérieure des faces ou du fond utérin; il doit être assez important et mesurer au moins plusieurs millimètres de long.

Il est aussitôt mis dans le fixateur de BOUIN-ALLEN ou BOUIN-DUBOSQ; il sera plus tard inclus à la paraffine; la coloration histologique se fera au lugol ou à la gomme iodée pour la recherche du glycogène au micro-ponceau ou hémateïne-éosine pour le simple examen morphologique.

Contre-indications. — Quelques contre-indications sont, cependant, formelles, en dehors desquelles les incidents, même minimes, sont exceptionnels. Tout d'abord, le moindre degré d'infection du col doit faire rejeter cette exploration.

Il en est de même pour la grossesse, ce qui se conçoit facilement.

VARANGOT a insisté sur l'importance de l'abstention lorsque l'existence d'un néoplasme intra-utérin peut être soupçonnée; la biopsie fonctionnelle ne saurait être, en effet, suffisante pour le déceler et risquerait d'égarer un diagnostic qu'il est important de porter le plus précocement possible.

APPLICATION DE LA BIOPSIE DANS LES AMÉNORRHÉES.

1° La notion première qui doit être déduite à l'aide des résultats donnés par cette investigation est la suivante : la biopsie fonctionnelle fournit ou ne fournit pas de muqueuse, ce qui, malgré certaines réserves, peut se traduire : muqueuse atrophiée ou muqueuse sous l'influence ovarienne. Certaines réserves sont nécessaires, en effet, car on peut attribuer à une faute de technique l'impossibilité de ramener un fragment d'endomètre. En réalité, cette objection tombe d'elle-même, car lorsque la première tentative ne ramène aucun fragment, il est rare que les suivantes permettent de constater une muqueuse épaisse ou même seulement en phase d'activité nette. On peut donc admettre que l'échec n'est qu'apparent et, lorsque le prélèvement s'avère impossible, qu'il s'agit bien d'une muqueuse hypotrophique. A titre de contrôle, PALMER fait dans ces cas-là une biopsie avec une fine curette à bords parallèles qui amène parfois une mince pellicule endométriale, alors que la canule n'avait rien donné.

L'hypofolliculinie se caractérise par un endomètre dont les tubes sont atrophiés et le chorion, très cellulaire, peu ou pas œdémateux.

2° Lorsque la muqueuse n'est pas hypotrophique, le renseignement le plus important que l'on puisse déduire de son examen lorsqu'on trouve, en phase d'aménorrhée, la persistance d'un état folliculinique plus ou moins accentué, c'est l'absence de formation de corps jaune ou de diffusion de progestérone; or, on

sait que pratiquement l'ovulation est presque toujours suivie de formation du corps jaune; il est donc des cas où l'on peut conclure à l'absence du corps jaune, ce qui signifie absence probable d'ovulation.

3° La constatation sur la muqueuse des signes sécrétoires et du glycogène, en phase d'aménorrhée, indique généralement le prochain retour de la menstruation. Il semble intéressant de la signaler, car c'est souvent une précision sur le mode d'action du traitement. Les menstruations folliculiniques pures ne sont pas précédées de ces modifications. Et par exemple, au cours de tel traitement où seule la folliculine a été employée, la question peut parfois se poser avec complexité, de savoir si le corps jaune est, ou non, entré en action spontanément.

1° Si la muqueuse, enfin, est hyperplasique avec des tubes glandulaires nombreux, sinueux, distendus, un chorion œdémateux, on pensera à l'hyperfolliculinie. Il semble que cet état, en effet, soit intermédiaire avec celui de l'hyperplasie glandulaire kystique hyperfolliculinique, relevant du follicule persistant en pathologie et expérimentalement reproduite.

Enfin, la biopsie de l'endomètre peut donner parfois des résultats intéressants bien que n'ayant pas un rapport direct avec les fonctions ovariennes; il s'agit là de biopsie non fonctionnelle qui a révélé à plusieurs auteurs des lésions de tuberculose de l'endomètre dont la fréquence semble plus grande que l'on ne pensait jusqu'à présent.

On se rend compte en conclusion de la très grande

portée que peut avoir dans les aménorrhées le renseignement fourni par cette exploration cyto hormonale, et comme le dit MORICARD : « Cette méthode est appelée à rendre en gynécologie endocrinienne des services de l'ordre de ceux que rend l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien en pathologie nerveuse. »

Le traitement d'épreuve. — Lorsque la biopsie fonctionnelle de l'endomètre a montré une hypotrophie de la muqueuse, rien ne permet de conclure avec certitude à une hypofolliculinie sans s'être demandé quel était l'état de réceptivité de cet endomètre. C'est alors qu'après injection à des dates appropriées de benzoate d'œstradiol et de progestérone en proportions données, on pourra suivre à l'aide de la biopsie les modifications éventuelles. En leur absence, et au besoin après une nouvelle épreuve avec des doses un peu plus importantes, le trouble de réceptivité est incontestable.

A un degré de plus, on pourrait apprécier par ce moyen le degré de réceptivité ovarienne. En effet, si l'utérus répond aux hormones chimiques, folliculine et progestérone, sa réceptivité n'est pas troublée; on pourrait tenter un nouveau traitement d'épreuve à l'échelon supérieur en administrant des doses convenables d'hormone gonadotrope. Si aucun effet sur l'endomètre n'était obtenu, ce serait que l'ovaire n'a pas répondu en sécrétant ses hormones propres.

Mais les doses contenues dans les ampoules sont très faibles, et l'absence de réponse nette ne peut

être pratiquement considérée comme test suffisant d'absence de réceptivité ovarienne. D'autre part, la stabilité des préparations varie parfois de façon imprévisible.

Le groupement de tous ces examens dont il vient d'être parlé, en explorations fonctionnelles échelonnées et convergentes, comme PALMER l'a proposé pour l'étude du diagnostic de la stérilité, apporte dans l'aménorrhée un intérêt du même ordre. Mais au lieu de rechercher au cours d'un cycle existant les moments auxquels pratiquer ces examens, il faudra au contraire tâcher de provoquer par le traitement ces modifications cycliques que les épreuves s'efforceront de reconnaître et de confirmer.

Si l'on veut se résumer, voici quelle sera la conduite à tenir cliniquement en face d'une aménorrhée secondaire (et nous empruntons à PALMER cette manière de pratiquer l'exploration clinique fonctionnelle gynécologique).

« On a demandé à la femme de venir sans avoir fait de toilette vaginale, et l'examen comportera successivement les temps suivants :

- 1° Inspection vulvaire;
- 2° Prélèvement vaginal;
- 3° Pose d'un petit spéculum de Cusco;
 - 1) Inspection du col;
 - 2) Prélèvement de la glaire exo-cervicale;
 - 3) Expression du col;
 - 4) Prélèvement de la glaire endo-cervicale;
 - 5) Test de Schiller;

- 4° Toucher;
- 5° Pose d'un spéculum de Collin;
Biopsie de l'endomètre. »

CONCLUSION.

L'examen clinique doit comprendre en réalité deux parties, qui ne sont d'ailleurs divisées qu'au point de vue doctrinal.

L'une sera constituée par la recherche d'une cause lésionnelle ou générale, ou encore endocrinienne; si cette cause est aisément décelée, le problème sera considérablement simplifié.

Sinon, il sera nécessaire d'aborder l'autre partie, c'est-à-dire l'emploi de tous les moyens d'exploration fonctionnelle. Ils seront naturellement pratiqués lorsqu'il s'agira de confirmer une présomption déjà élaborée, mais le plus souvent ils seront les seuls à donner des renseignements précis sans toujours permettre de remonter à la cause. En tout cas, c'est à eux qu'il faudra en référer pour suivre l'évolution et en particulier guider le traitement.

LE DOSAGE

Le dosage de la *folliculine* dans le sang peut rendre des services, mais il ne faut pas lui attacher une valeur trop absolue, analogue, par exemple, à celle du dosage de l'urée ou du glucose en pathologie générale,

En effet, on ne pratique encore que des dosages physiologiques : on injecte à une souris l'extrait actif de 40 cc. de sang à titrer; suivant les modifications anatomiques obtenues, on peut conclure qu'il y a plus ou moins d'une unité-souris dans les 40 cc. de sang soumis à cette épreuve (normalement il y en a moins jusqu'au 7^e jour avant les règles et davantage après).

Le premier inconvénient de cette méthode est qu'il s'agit d'un test physiologique d'une précision forcément un peu aléatoire; ensuite, c'est que la quantité de sang nécessaire est considérable si ce titrage doit être répété plusieurs fois au cours du mois; et enfin, c'est que le résultat lui-même n'est pas véritablement quantitatif; il ne s'agit là que d'un titrage en plus ou en moins d'un certain seuil.

Dans les urines, le prélèvement ne comporte pas d'inconvénient, mais les autres critiques persistent; il s'y ajoute la notion d'entrée en jeu du facteur rénal, qui peut encore troubler les résultats.

Enfin, dans le sang ou dans les urines, cette épreuve, au point de vue appréciation de la fonction ovarienne, ne met pas à l'abri de variations possibles dues à la présence éventuelle d'une destruction ou modification de la folliculine à l'étage de la transmission sanguine.

En résumé, le titrage de la folliculine sanguine ou urinaire est intéressant dans tous les cas où l'on a besoin de savoir s'il y a ou non présence de cette hormone dans ces humeurs.

Le titrage du *prégnandiol* urinaire, corps actuellement reconnu comme étant le produit d'élimination

de la progestérone, peut apporter lui aussi des renseignements intéressants, mais toujours dans les mêmes limites et sous des réserves analogues, et au même titre d'ailleurs que le titrage d'*hormone gonadotrope*.

De toutes façons, dans les conditions actuelles, ces titrages ne peuvent se faire que de manière tellement limitée qu'ils deviennent pratiquement irréalisables, et ceci encore, sans tenir compte des contingences financières.

Mises à part ces dernières considérations, la conclusion de cette étude des titrages hormonaux sera empruntée à MORICARD, qui assure que, par de telles méthodes : « On est arrivé ainsi à un paradoxe : pour étudier l'état fonctionnel de l'appareil génital de la femme, on devait passer par l'appareil génital de la souris. L'opinion de SIEBKE, de GIRARD et la nôtre sont concordantes : *les éliminations urinaires hormonales n'apportent pas une mesure de la sécrétion hormonale ovarienne*. On dose sur un réactif biologique de sensibilité variable (vagin de la souris castrée ou impubère) des substances folliculiniques diverses (œstrone, corps de Marrian), qui n'ont pas les mêmes actions pharmacodynamiques vis-à-vis des tests employés. Il en résulte qu'on ignore ce que l'on dose. C'est la conclusion même de SIEBKE, que certains protagonistes trop convaincus des dosages d'hormones dans les urines n'ont pas voulu simplement accepter. Quoique à un degré moindre, des critiques analogues peuvent être faites aux recherches sur les éliminations de prégnandiol (BROCON, ROBEY). »

Il compare ensuite ces moyens d'investigation à la biopsie de l'endomètre, et poursuit : « *Chez la femme, l'exploration cyto-hormonale est actuellement la seule méthode qui puisse apporter, simultanément, à la fois des renseignements sur l'action de l'œstradiol et de la progestérone.* Cela ne veut pas dire que cette méthode soit définitive, qu'elle ne puisse être modifiée ou en partie supplantée par d'autres recherches, telle par exemple l'étude des variations de potentiel liées à l'ovulation (ALLEN). La biopsie endo-utérine est d'une exécution simple. Dans la technique actuelle (biopsie par aspiration), le prélèvement est devenu presque indolore. Appliquée avec quelques précautions, elle n'est suivie d'aucun incident. Ce que l'on peut affirmer, c'est que l'exploration cyto-hormonale est la seule méthode qui, *dans l'état actuel de nos connaissances*, précise réellement l'existence de la fonction du corps jaune. »

Un procédé de dosage pondéral est actuellement à l'étude pour remplacer le titrage biologique de la folliculine; sa diffusion dans la pratique serait de toute évidence un très précieux secours.

TRAITEMENT

Du fait de la multiplicité des causes des aménorrhées secondaires, les indications thérapeutiques seront souvent difficiles à préciser pour rétablir cette fonction au mécanisme si complexe et si fragile.

Lorsque, par les moyens qui viennent d'être envisagés, l'étiologie aura pu être établie avec le plus de clarté possible, le traitement institué pourra être mis en œuvre de diverses manières, suivant les différents cas.

I. — Dans certaines conditions, un traitement spécial de l'aménorrhée n'a pas à être mis en jeu.

a) Il s'agit là des aménorrhées qui surviennent après une émotion, un choc moral, un accident physique ou psychique, effort intellectuel, excès sportif, bain froid, ou bien d'autres incidents souvent minimes. Elles sont ordinairement d'un caractère passager et, avant toutes choses, on attendra que les faits se confirment. Au cas où elles persisteraient, elles seront traitées comme les aménorrhées fonctionnelles étudiées plus loin; elles rentrent souvent alors parmi les cas les plus ardues. On n'attendra pas plus de deux mois pour les traiter.

b) Lorsqu'il s'agit d'un fléchissement de l'état général évident par surmenage, par mauvaise hygiène, dénutrition, carences multiples ou tout autre état de misère physiologique quelconque, le repos, le grand air, le retour à de bonnes conditions alimentaires et à une vie normale amèneront la plupart du temps la guérison des troubles et le retour des règles.

c) En cas de maladie générale aiguë, c'est lorsque un traitement approprié amènera sa guérison que se rétablira la menstruation. L'aménorrhée semble être ici une réaction de défense de l'organisme, et aucune action ne doit être dirigée contre elle.

d) Il en est de même pour la plupart des maladies chroniques, facteurs d'aménorrhée : tuberculose pulmonaire, anémie, syphilis secondaire; le pronostic de l'aménorrhée est ici fonction du caractère évolutif de la maladie. Une parenthèse doit être ouverte au sujet de la tuberculose pulmonaire s'accompagnant d'aménorrhée : celle-ci doit être à tout prix respectée; les poussées congestives menstruelles physiologiques sont déjà regrettables lorsqu'elles existent, aussi point n'est besoin de les provoquer par un traitement alors contre-indiqué.

e) Lors d'une affection endocrinienne nettement caractérisée (hypophyse, surrénale, corps thyroïde), c'est par son traitement particulier, que sera obtenue l'amélioration de la maladie elle-même, en même temps que s'effectuera le retour de la fonction menstruelle.

II. — Dans d'autres cas d'aménorrhée secondaire reliée à une lésion d'origine génitale, un traitement

spécialisé du viscère malade a souvent lieu d'être institué.

a) Ainsi, par exemple, lorsqu'une métrite ou une salpingite aura été décelée, la diathermie ou les ondes courtes associées à la désinfection, la vaccinothérapie, la chimiothérapie et la coagulation éventuellement seront de mise.

b) Lorsqu'il s'agit d'une aménorrhée par curetage trop poussé, bien qu'il existe dans ce cas des aménorrhées définitives, et de même bien plus souvent dans l'hyperinvolution utérine, la diathermie trouvera encore là ses applications. La tuberculose de l'endomètre, enfin, est de bien mauvais pronostic.

III. — La majorité des aménorrhées secondaires (ou du moins des affections qui, en clinique, sont qualifiées de la sorte parce que l'aménorrhée en est le symptôme majeur) est, en réalité, de cause fonctionnelle, et si les tumeurs ovariennes sont quelquefois en cause, dans la production d'aménorrhée, c'est de beaucoup le plus souvent un trouble fonctionnel complexe ovarien ou hypophysaire relevant de facteur général ou endocrinien, et où doit être faite la part de l'hypogénitalisme et du trouble neuro-végétatif.

C'est dans ces derniers cas que tous les moyens décrits plus haut doivent être mis en œuvre pour apprécier l'état hormonal et permettre ainsi de distinguer, à part la métrose de réceptivité :

*les aménorrhées hyperhormonales
et les aménorrhées hypohormonales.*

LES AMÉNORRHÉES HYPERHORMONALES.

Les aménorrhées hyperhormonales (ovarite sclérokystique surtout) sont le plus souvent hyperfolliculiniques; elles sont justiciables du traitement par la testostérone ou la progestérone, voire l'extrait mammaire et parfois la saignée, qui pourront donner des résultats. Certains auteurs préconisent le prolan B, excitateur de la fonction du corps jaune. C'est le contrôle de la biopsie endométriale qui permettra de dire s'il est préférable d'administrer de la testostérone, s'opposant à une hyperfolliculinie par trop importante, ou si la progestérone est plus indiquée pour renforcer un antagonisme physiologique insuffisant en face de cette hyperfolliculinie.

Une remarque est à faire au sujet des aménorrhées hyperhormonales par kyste folliculinique. La fréquence de ce syndrome simulant une crise d'appendicite est si grande, et l'on rencontre de si nombreuses malades ayant peut-être été un peu rapidement opérées, qu'une circonspection toute particulière doit être de règle au cours de la surveillance, chez une jeune fille, de toute appendicite chronique ou subaiguë qui s'accompagne d'aménorrhée. La possibilité de l'existence d'un follicule persistant devra toujours être évoquée avant l'intervention, et l'on sait que, dans ce cas, le traitement hormonal ne fait, le plus souvent, qu'activer la sédation des symptômes de cette affection de caractère bénin.

LES AMÉNORRHÉES HYPOHORMONALES.

Ce sont les aménorrhées hypohormonales qui sont de beaucoup les plus fréquentes, et c'est là que le traitement hormonal se trouve de beaucoup le plus souvent indiqué.

Il semble qu'avec KAUFMANN il faille distinguer les aménorrhées datant de plus et de moins de six mois.

a) C'est dans ces dernières qu'on s'efforcera de retrouver les dates du cycle pour fixer celles des injections d'hormones. On commencera par les injections d'hormones gonadotropes¹ (extrait de sérum de jument gravide); la dose de 3 ou 6 ampoules, une ampoule par jour, consécutivement réparties autour de la date que devait avoir l'ovulation, semble être une dose un peu faible. Il vaut mieux faire 12 ampoules, une par jour, injectées à partir du 6^e ou 8^e jour du cycle présumé, ou bien 6 fois 2 ampoules à la fois injectées à partir du 12^e jour, traitement qu'on peut faire suivre de 3 injections de progestérone² à 5 mmg., une tous les 2 jours. En cas d'hypoplasie, les ondes courtes gynécologiques trouveront leur indication.

Les hormones gonadotropes pourront avoir un effet curatif, mais ce peut être aussi un moyen d'explorer la réceptivité ovarienne, comme pourra l'indiquer la biopsie de l'endomètre qui permet de suivre de très près l'effet thérapeutique.

En cas d'insuccès, on essaiera la folliculine³, d'abord

1. C'est l'hormone gonadotrope Roussel qui a été utilisée au cours de ce travail.

2. De même le Lutogyl ou le Proluton.

3. Benzo-gynœstryl.

à dose excitatrice, c'est-à-dire : tous les deux jours. 2 mmg. de folliculine pendant les 16 premiers jours du cycle présumé, ou, si les dates ne peuvent être retrouvées, à partir du jour où la malade vient consulter.

Sans résultat, le mois suivant, on associera à ce traitement les injections de progestérone : 5 mmg. tous les jours, du 18^e au 24^e jour après le début du traitement folliculinique.

Ici comme plus haut, l'exploration cyto-hormonale permettra de juger de l'efficacité de ce traitement, et de suivre les faits de très près.

Dans le cas où aucune modification endométriale ne se manifeste, on peut conclure à la possibilité de non-réceptivité utérine et pratiquer le traitement habituellement réservé aux aménorrhées plus anciennes :

b) Aménorrhées datant de plus de 6 mois.

Elles sont d'un pronostic beaucoup plus réservé, et en principe il faut s'efforcer de mettre en œuvre le traitement avant ce délai de six mois.

On injecte dans ces cas-là 5 mmg. de folliculine, une fois par semaine pendant 3 semaines.

Si aucun résultat n'est obtenu, le mois suivant, la folliculine sera donnée aux mêmes doses, et on ajoutera 5 mmg. de progestérone chaque jour, du 18^e au 25^e jour après la première injection de folliculine. Ce traitement devra être prolongé pendant quatre à cinq mois avant qu'on puisse parfois obtenir de bons résultats,

Au cours de toute l'évolution, l'état de la muqueuse utérine sera continuellement surveillé; on jugera ainsi de son efficacité sur l'utérus, guettant l'apparition de la prolifération de l'épithélium, de la charge en glycogène, du développement des épines conjonctives, jugeant de la présence ou de l'absence d'œdème du chorion.

DE GENNES insiste sur la notion de la nocivité des très fortes doses de folliculine, qui, administrées sans que les indications en eussent été bien précisées, peuvent ainsi entraîner un véritable blocage de la fonction hypophysaire. Il est vrai que, dans les tumeurs de la granulosa, l'hypophyse est soumise à des charges considérables de folliculine, ce qui n'empêche pas la menstruation de réapparaître après ablation de la tumeur, mais il s'agit là de substances organiques, dont la folliculine extractive, utilisée en thérapeutique, diffère, sans doute, passablement.

Il est utile de savoir par ailleurs que des injections de folliculine à doses importantes, faites à contre-temps chez des femmes déjà hyperfolliculiniques, peuvent provoquer des phénomènes de congestion générale ou locale, bouffissure, palpitations, toujours fort désagréables et parfois même graves.

AMÉNORRHÉES HYPOHORMONALES ACCOMPAGNÉES D'AUTRES TROUBLES ENDOCRINIENS FRUSTES.

c) Une place à part doit être faite à une catégorie fort importante par le nombre d'aménorrhées secondaires hypohormonales où, à l'occasion de l'arrêt des

règles, principal symptôme, on a pu déceler des signes frustes de maladies endocriniennes jusque-là silencieuses.

Il s'agit non pas tant d'affections surrénaliennes où la menstruation est longtemps conservée, que d'affections hypophysaires confusément extériorisées et que, surtout, de petites hypothyroïdies latentes jusque-là; la part respective de l'hypophyse et du corps thyroïde est d'ailleurs souvent presque impossible à déterminer chez une même malade de cette catégorie.

Une certaine part d'intuition peut même avoir parfois à s'ajouter aux maigres évocations de symptômes si confus qu'ils ne pourraient à eux seuls permettre, objectivement, l'élaboration de ce diagnostic de simple tendance. Le traitement le confirmera parfois en procédant alors par tâtonnements dans les cas difficiles.

C'est ainsi que, dans quelques cas, l'insuline ou la désoxycorticostérone pourra donner des résultats, ou bien, s'il s'agit de troubles hypophysaires, les bienfaits du régime, de la cure d'air, du repos ou, au contraire, de l'exercice physique, seront manifestes chez certaines femmes.

En cas d'hypothyroïdie, la mesure du métabolisme de base devra être demandée au moindre soupçon, et les surprises sont fréquentes d'en constater l'abaissement parfois considérable chez des malades d'aspect absolument normal.

L'extrait thyroïdien per os donne alors d'excellents résultats, seul ou associé aux hormones ovariennes appropriées à la carence trouvée,

Les doses d'extrait thyroïdien peuvent être parfois considérables. On les proportionnera toujours à l'abaissement du métabolisme de base. La dose utile sera couramment de 10 à 15 centigrammes pour un abaissement minime, 10 ou 15 % par exemple. On peut donner 50 et 60 ctg. si l'abaissement atteint 30 ou 40 %, et les doses de 1 gr. ne sont pas à proscrire éventuellement. Quelques précautions sont cependant à prendre : tout d'abord, n'atteindre la dose jugée utile qu'en quelques jours et sous réserve que n'apparaisse aucune nausée, céphalée, vertiges, palpitations; c'est ainsi d'ailleurs qu'on pourra trouver la dose optimale. De même, on ne prolongera pas plus de 2 à 3 semaines les fortes doses, on interrompra le traitement de temps à autre s'il doit durer plus longtemps, car l'inhibition de l'hypophyse peut s'ensuivre (VIRGÈS). Le métabolisme basal, de toutes manières, sera un guide précieux et efficace.

Même dans ces cas-là, le traitement par l'hormone gonadotrope ou par les hormones ovariennes chimiques restera tout de même la plupart du temps le traitement de fond, contrôlé toujours par la biopsie fonctionnelle.

En dehors de ces divers moyens, quelques autres ressources peuvent être parfois utiles pour le traitement de l'aménorrhée.

A côté de la folliculine, produit extractif chimiquement défini, le diétylstilbestrol est un produit de synthèse vrai, mais son emploi ne peut être encore cou-

rant à cause d'un certain degré de toxicité qu'il possède.

De même, c'est avec prudence et réserve qu'on utilisera les emménagogues classiques (aloès, armoise et plus encore apiol et yohimbine) qui agissent surtout par congestion pelvienne, et dont l'emploi fréquent est souvent dangereux.

Quant aux extraits d'ovaire, ils seront également à éviter; en effet, il ne s'agit là en aucune façon de substances chimiquement définies et dont le pouvoir est véritablement dosé. Bien au contraire, on ne peut en prévoir précisément les effets, d'autant qu'ils peuvent être modifiés considérablement et de façons variables par l'organisme. Enfin et surtout, et ceci concerne les extraits totaux, il est impossible de séparer les pouvoirs œstrogène et lutéinisant, dont la recherche des effets à dates déterminées est le principe fondamental de la thérapeutique hormonale. Ces extraits d'ovaire produisent parfois une action, parfois ils n'en produisent pas; de toutes manières, il est impossible de diriger leur pouvoir réactionnel.

Le traitement général, en outre, devra toujours, autant que possible, être associé au traitement hormonal. On recommandera une bonne hygiène, le grand air si possible, l'alimentation équilibrée, la gymnastique; la cure hydro-minérale, enfin, amène dans certains cas d'excellents résultats.

On pourra en outre, et suivant les cas, donner des anti-anémiques (fer), des reminéralisants (calcium, phosphore, manganèse), ou entreprendre un traite-

ment physiothératique local par ondes courtes ou diathermie.

Au point de vue pronostic, chaque cas varie en fonction de son étiologie, mais, d'une manière générale, l'âge de la malade est un facteur important; ainsi, une aménorrhée survenant à 35 ans peut être toujours considérée comme un début de ménopause prématurée, et il faut savoir que toutes les tentatives voient leurs chances d'aboutir d'autant plus diminuées que l'âge de la malade s'avance davantage.

CONCLUSION.

En conclusion de ce chapitre du traitement, c'est au Docteur PALMER que sera emprunté ce passage récapitulatif :

« Quand le traitement étiologique n'a pas suffi à rétablir la menstruation, *nous recourons assez volontiers à la provocation de menstruations artificielles*, mais nous essayons de les obtenir « *aux moindres frais* », non seulement pour des raisons d'ordre matériel qui souvent peuvent entrer en jeu, mais parce que *nous craignons un effet inhibiteur sur l'antéhypophyse des fortes doses de folliculine*.

« Nous avons d'autre part l'impression, partagée par nos malades, que la perturbation neuro-végétative qui accompagne une menstruation folliculino-lutéinique est *de meilleur aloi* que celle qui accompagne une menstruation folliculinique : les femmes, après le malaise prémenstruel, se sentent infiniment mieux, déclarent qu'elles ont eu de « bonnes règles ». Or, on

sait que, suivant les cas, cette menstruation folliculo-lutéinique peut, dans les cas d'aménorrhée spontanée, être obtenu par la progestérone seule ou par la progestérone associée à de faibles doses de folliculine. »

Il termine en indiquant brièvement la marche à suivre générale :

« 1° Diagnostic étiologique et mise en œuvre du traitement correspondant;

2° Au cours du premier mois : étude du comportement hormonal spontané de la femme;

3° Menstruations artificielles périodiques aux moindres frais si nécessaire. »

De toutes façons, le traitement doit découler des résultats fournis par une méthode rationnelle, presque expérimentale, d'investigation fonctionnelle et il semble qu'aucune aménorrhée ne doive plus être empiriquement traitée par les extraits d'ovaires ou par des doses massives de folliculine prescrites sans discernement.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Les observations publiées dans cet ouvrage ont été, à part quelques-unes, collectionnées à la consultation d'endocrinologie du service de M. le Professeur Agrégé DE GENNES. Les examens gynécologiques d'un certain nombre de ces malades ont été pratiqués à l'Hôpital Broca par le Docteur PALMER, chef des travaux de Gynécologie, à qui nous adressons nos vifs remerciements pour sa très grande amabilité; les examens des biopsies qu'il a pratiquées pour certaines d'entre elles ont été faits par le Docteur MORICARD, chef de laboratoire.

Parmi les malades qui ont été suivies, il en est certaines chez qui la biopsie de l'endomètre n'a pas été faite, pas plus d'ailleurs que les autres épreuves gynécologiques. On pourra ainsi faire facilement la différence au point de vue de la précision du diagnostic entre les unes et les autres, ce qui permettra d'évaluer tout l'intérêt que présentent pour le clinicien ces divers procédés d'investigation.

OBSERVATION N° 1

Mlle A..., 21 ans.
décembre 1940.

Avant l'aménorrhée :

Vient consulter le 18-9-41 pour aménorrhée datant de fin

— Cycle de 30 jours, très régulier depuis l'âge de 15 ans.

— Durée des règles : 8 jours.

— Nettement abondantes, caillots.

— Douleurs abdominales durant les deux ou trois premiers jours, obligeant la malade à garder le lit; douleurs plus fréquentes à gauche.

— Vomissements, un jour avant les règles, puis, pendant les premiers jours, survenant le matin.

Pas d'augmentation du volume des seins, ni de la taille.

Pas de leucorrhée.

En juin 1940, à Clermont-Ferrand, a été posé, par un chirurgien, le diagnostic de suspicion de kyste de l'ovaire gauche : petite masse douloureuse à la palpation abdominale et au toucher rectal, latéro-utérine gauche. Du Crinex en injections a été prescrit, les troubles ont cédé spontanément après quelques jours.

De juillet 1940 à décembre 1940 : 6 injections d'Hormo-flavéine ont été faites pendant les derniers jours de chaque mois.

Dernières règles normales du 31 décembre 1940 au 6 janvier 1941.

Depuis :

— Amaigrissement de 7 kgs.

— Vomissements tous les deux ou trois jours.

— Le 30 de chaque mois, environ :

— Les douleurs ayant exactement le caractère de celles qui accompagnaient les règles apparaissent, pour cesser au bout de deux ou trois jours;

— Pas de recrudescence des vomissements.

Pour des raisons d'ordre matériel, l'examen gynécologique n'est pas fait. Devant l'histoire de la malade, on pense volontiers à un trouble de l'ovulation, et le traitement suivant est prescrit le 18-9-41 :

Hormone gonadotrope : le 18 et le 19 septembre, une injection de 2 ampoules chacun de ces deux jours.

2 octobre : le traitement n'a pas été fait comme il a été prescrit; l'hormone gonadotrope Roussel a été remplacée par Gonad'Hormone.

23 octobre : examen gynécologique.

— Vulve petite, petites lèvres grêles.

— T. R. : utérus petit, un peu dévié à droite, anté-fléchi; pas de masse annexielle; les ovaires ne sont pas perçus.

— Sécrétion vaginale peu abondante, d'apparence normale, pH 5,5.

— Spéculum de vierge : col sec, pas de glaire.

— Biopsie de l'endomètre : ne ramène pas de fragments, malgré plusieurs tentatives : endomètre hypotrophique.

Tandis que l'anamnèse pouvait faire penser à une aménorrhée hyper-hormonale, cette constatation d'hypotrophie de la muqueuse pose un premier problème: n'y a-t-il pas un trouble de réceptivité? Aussi l'obtention d'une menstruation provoquée sera-t-elle le but de la prescription. La malade ayant gardé son molimen cataménial, celui-ci permet de présumer de la date des règles absentes. Etant donné la date de la biopsie, les injections seront nécessairement un peu rapprochées :

Benzo-Gynestryl 5 : les 24 et 27 octobre;

Proluton, 10 mmg. : les 27, 28 et 29 octobre.

7 novembre : les règles sont apparues le 2 novembre et ont duré jusqu'au 5 novembre. Les phénomènes cataméniaux sont apparus à leur date normale, les 30 et 31 octobre, sans menstruation. Ils ont repris lors de la menstruation artificielle folliculino-lutéinique. Il semble donc que, si un fonctionnement ovarien quelconque existe, il ne soit pas suffisant pour produire la menstruation, mais peut-être entre-t-il en cause pour provoquer l'augmentation du temps de latence constaté : du 29 octobre au 2 novembre = 4 jours au lieu des 2 jours habituels.

Examen :

— Sécrétions vaginales abondantes;

— Petite glaire cervicale filante;

— Biopsie : endomètre peu épais.
état folliculinique.

Conclusion. — Il semble que l'ovaire, tout en étant insuf-

fisant partiellement, puisse être susceptible de subir une excitation thérapeutique.

OBSERVATION N° 2

Mlle C..., 20 ans.

Consulte le 6 octobre pour aménorrhée datant de juin 1941.

Avant l'aménorrhée :

- Puberté : 12 ans, normale.
- Cycle approximativement normal : 28-30 jours.
- Durée des règles : 3-4 jours.
- Légères douleurs abdominales la veille et premier jour des règles.
- Pas d'autres signes fonctionnels (nausées, vertiges, gonflement des seins).
- Sauf toutefois : petites pertes blanches intermittentes sans chronologie systématisée.
- Congestion du visage post-prandiale.
- Constipation légère.

— Amaigrissement de 3 kgs depuis juin 1940.

Antécédents :

- Pas d'enfant, pas de fausse couche.
- Jamais de maladie importante, sauf :
 - En 1939, trois crises douloureuses de la fosse iliaque droite durant quatre ou cinq jours accompagnées de vomissements et température aux environs de 38°. Ces crises furent attribuées à une origine appendiculaire;
 - Appendicectomie en avril 1940;
 - En juillet et novembre 1940 : deux nouvelles crises douloureuses analogues se sont reproduites. Apparaissant toujours, soit aussitôt avant, soit pendant, soit juste après les règles.

Depuis juin 1940 : aménorrhée.

— Persistance des petites pertes blanches, des congestions du visage, de la constipation.

Vient consulter le 6 octobre 1941.

— Examen général : taille, 1 m. 53; poids, 47 kgs; développement musculaire moyen.

— Poils abondants sur les jambes, les cuisses et entre les seins.

— Erythème pudique assez marqué.

— Seins peu développés.

— T. A. 11 1/2-8.

— Poumons et réflexes normaux.

— Léger tremblement.

— Réflexe aculo-cardiaque; sympathicotonie légère.

Examen gynécologique :

— Vulve bien développée; présence d'hymen.

— Sécrétions vaginales peu abondantes.

— T. R. : utérus dévié à gauche, petit; on sent un gros ovaire droit.

— Spéculum de vierge : col un peu entr'ouvert, sécrétion assez abondante.

— Biopsie : état folliculinique;
chorion peu œdémateux;
pas de glycogène.

— On prescrit Lutogyl 10 mmg. : 1 injection le 6 à 9 heures, et le 8 octobre à 12 heures.

10 octobre 1941 :

— Les règles sont apparues le 9 octobre vers 15 heures.

— Sans douleur abdominale ni gonflement des seins.

— Peu abondantes.

Examen :

— T. R. : col toujours dévié à gauche, sous-tendu par les ligaments utéro-sacrés; la masse latéro-droite paraît avoir augmenté de volume.

— Spéculum : col congestionné, violacé, dévié à gauche.

7 novembre 1941 :

— Les règles ont duré du 9 au 13.

— Sang rouge; abondance normale.

— Spéculum : col entr'ouvert; glaire cervicale abondante et filante; pH 5,8.

— Biopsie : macroscopiquement : endomètre abondant, d'aspect œdémateux; état folliculinique.

La courbe thermique ne donne que des résultats dissociés; elle reste toujours au-dessous de 37°, sauf du 17 au

20 octobre, où elle atteint 37° et le dépasse pendant deux jours.

10 novembre 1941 :

— A reçu Lutogyl : 10 mmg., les 7, 8 et 10 novembre.

Examen :

— Spéculum : col entr'ouvert, glaire abondante teintée de sang, aspect de début de menstruation, d'ailleurs confirmé par la présence des phénomènes subjectifs habituels.

Conclusion. — Aménorrhée hypolutéinique où un certain degré d'hyperfolliculinie peut être discuté.

Une mesure du métabolisme de base pourrait avoir son intérêt à la recherche d'une légère hyperthyroïdie.

OBSERVATION N° 3

Mme K..., 44 ans, couturière.

Le 9 juin 1941, consulte pour eczéma et aménorrhée datant de mars 1941.

Avant l'aménorrhée :

— Cycle de 26 jours.

— Durée : 2-3 jours.

— Règles peu abondantes.

— Pas de phénomènes concomitants, sauf, un mois sur deux, quelques légères douleurs abdominales la veille de l'apparition des règles.

Antécédents :

— Puberté : 14 ans.

— Deux fausses couches provoquées, l'une en 1927, l'autre en 1930, toutes deux suivies de curetage, après quoi la menstruation reprit chaque fois son cours normal. Pas de pertes blanches.

— Aucune maladie, sauf un état dysentérique chronique se traduisant par de la diarrhée depuis l'âge de 20 ans et qui a cessé il y a un an.

— Pas de séjour antérieur aux colonies; toutes recherches dans les selles négatives.

Débuts des troubles actuels :

— En novembre-décembre 1940 et janvier 1941, des pertes sanglantes survenaient irrégulièrement au cours du cycle,

l'ensemble se combinant pour donner des écoulements sanguins tous les huit à douze jours, et de même aspect que les règles.

— Les dernières règles avant l'aménorrhée datent du 21 au 25 mars 1941.

— L'apparition de l'eczéma date de fin janvier 1941.

— En janvier, les 25 et 26 : menstruation.

— Le 27 janvier : choc moral (décès d'un proche).

— Du 28 janvier au 2 février : métrorragie.

— Les 4-5 février : apparition d'eczéma au cou, aux oreilles, au visage et au cuir chevelu (dont l'étiologie est attribuée à une teinture capillaire).

— Fin février : règles normales, poussée d'eczéma.

— 21 au 25 mars : règles normales, poussée d'eczéma.

Depuis : aménorrhée, mais, fin avril et fin mai, à la date de la menstruation absente, importante poussée d'eczéma, sans autre signe fonctionnel.

Vient consulter le 9 juin. Examen :

— Grandes lèvres un peu enflammées, petites lèvres normales.

— Sécrétions vaginales un peu grisâtres.

— Orifice cervical, petite glaire coagulée.

— Lugol normal.

— T. V. Utérus normal.

— Biopsie de l'endomètre. Trop petit fragment.

— Traitement institué : l'apparition d'une menstruation est le but recherché.

— Benzo-Gynöestryl-5, 3 injections, une tous les 4 jours, faire suivre de : Proluton, 5 mmgr., 2 injections à 2 jours d'intervalle.

— Fin juin (date non précisée exactement), apparition des règles de durée 48 heures, très peu abondantes, importante rémission de l'eczéma qui s'est nettement amélioré au cours de ce mois.

— Juillet : même traitement prescrit.

— Benzo-Gynöestryl-5, les 10, 14, 18 juillet.

— Proluton 5 mmgr. les 28 juillet et 3 août.

Du 28 juillet au 3 août, menstruation normale.

— Même amélioration de l'eczéma.

— **Août** : même traitement prescrit, mais le proluton n'a pas été fait.

Fin août : pas de règles, énorme poussée d'eczéma.

— **Septembre** :

— Benzo-Gynoestryl-5, les 8, 10 et 15 septembre. Proluton 5 mmg. les 19 et 24.

— Pas de règles. A chaque injection : petite poussée d'eczéma la nuit suivante.

— **13 octobre** : kyste bartholinique gauche, traces de sup-puration récente.

Sécrétions vaginales presque inexistantes : pH 6,5.

Orifice cervical : glaire un peu filante.

Biopsie de l'endomètre : état folliculinique atypique.
pas de glycogène.

— Traitement prescrit : Proluton 10 mmg. les 14, 15, 16 octobre.

— **17 octobre** : petite poussée d'eczéma après les injections.

— Sécrétions vaginales peu abondantes.

— Col sec fermé. A l'expression, petite glaire un peu filante.

— Biopsie de l'endomètre : état folliculinique intermédiaire.

— **24 octobre** : a eu des règles normales du 18 au 21 octobre.

— Le 23, ouverture spontanée du kyste bartholinique et issue d'un peu de sang.

Pas de modifications de l'eczéma.

— **31 octobre** : 12^e jour du cycle, amélioration subjective de l'eczéma depuis le 26.

Pas de sécrétion vaginale.

Glaire filante pas très abondante à l'orifice du col.

— Biopsie : état folliculinique.

— **7 novembre** : l'amélioration objective et subjective de l'eczéma persiste.

— La température s'élève à 37°1.

Col entr'ouvert, sécrétion filante à l'orifice.

— Biopsie : aspect convenable de l'endomètre.

état folliculinique, pas de glycogène.

— **14 novembre** : l'eczéma continue à s'améliorer.

— Col un peu entr'ouvert, sécrétion peu abondante.

— Biopsie : endomètre d'aspect normal, un peu œdémateux.

On se donne un délai de trois jours, en l'attente du résultat de la biopsie, pour injecter de la progestérone et ceci dans l'espoir de voir apparaître les règles spontanées.

Conclusion. — Eczéma soumis à l'influence endocrinienne, survenant au cours d'une aménorrhée sans doute préménopausique, en tout cas hypohormonale par insuffisance du corps jaune, précédée d'insuffisance folliculinique améliorée.

OBSERVATION N° 4

Mlle B..., âgée de 19 ans.

Vient consulter pour engelures et aménorrhée datant de janvier 1941.

Avant l'aménorrhée :

— Cycle de durée variable suivant la saison et le climat, 30-31 jours l'été à la campagne (vacances), s'allongeant à 35 jours et 45 jours en janvier à Paris, pour se raccourcir et se fixer aux environs de 35 jours de mars à juin.

— Abondance assez marquée, caillots parfois.

— Durée : 8 jours.

— Pas de douleurs cataméniales, pas de phénomènes mammaires, ni de bouffées de chaleur, ni nausées.

— Mais, fréquence de petites pertes blanches ne durcissant pas le linge.

— Engelures qui deviennent chaque année plus importantes.

Ces deux symptômes ne sont nullement influencés par la menstruation.

Antécédents :

— Coqueluche grave à 5 ans, suivie d'un séjour de six mois en préventorium, guérison complète.

— A 15 ans, séjour de deux mois en préventorium pour anémie (3.500.000 G. R.).

Depuis l'aménorrhée :

— La malade a reçu en ville, au mois de mars, avril et mai 1 mmg. de folliculine par semaine (Benzo-Gynosteryl 1).

Ce traitement n'a amené aucun résultat, sauf en avril un petit suintement sanglant.

- Aucun signe clinique fonctionnel endocrinien, sauf :
 - Apparition de somnolence matinale fréquente.
- Augmentation du poids de 2 kg. depuis janvier, alors que depuis deux ou trois ans la malade avait une petite tendance à l'amaigrissement (5 kg. en tout).

Examens. — 13 octobre 1941 :

- Vulve et petites lèvres hypotrophiques.
 - Sécrétion vaginale abondante, pH 4,8.
 - T. R. : utérus petit.
 - Spéculum de vierge : col petit, un peu humide.
- Une feuille de température est remise à la malade.

20 octobre 1941 :

- Température au-dessous de 37° (on remarque que la température matinale est supérieure à la température vespérale).

- Abdomen un peu météorisé.
- Petite glaire cervicale filante.
- Biopsie de l'endomètre : muqueuse hypotrophique (il n'est ramené que quelques caillots, comme le laboratoire le confirmera).

Malgré ce résultat, se fiant à la courbe thermique et à l'humidité du col (quoique toutes deux ne soient pas très positivement accentuées), il est supposé qu'un état folliculinaire existe, peut-être suffisant pour que 10 mmg. de Lutogyl soient prescrits trois jours de suite.

27 octobre 1941 :

- Pas de règles.
- Col sec.
- La température fixée au-dessous de 37° depuis le 13 octobre a atteint 37° les jours des deux premières injections et 37°1 le troisième jour. Cette hyperthermie a persisté 48 heures et depuis la température n'atteint 37° que le matin.

3 novembre 1941 :

- Engelures très accentuées aux deux mains. Rien aux pieds ni aux jambes.
- La température est de nouveau fixée au-dessous de 37° depuis le 28 octobre,

— Sécrétion vaginale peu abondante, pH. 4,5

— Spéculum : à l'orifice du col, petite glaire transparente, mais non filante.

Prescription : Benzo-Gynoestryl-5 une fois par semaine pendant trois semaines. Une biopsie sera faite lors de la troisième injection, soit au quinzième jour.

La conclusion actuelle semble être la suivante : hypofolliculinie, hypolutéinie.

L'étude de la courbe thermique prend ici sa valeur presque expérimentale.

OBSERVATION N° 5

Mme D..., 38 ans.

Aménorrhée datant de juillet 1941.

Avant l'aménorrhée :

— Puberté, 13 ans, cycle.

— Cycle un peu raccourci, en moyenne 25 jours.

— Durée des règles : 5 jours.

— Abondance normale.

Antécédents :

— Un enfant vivant âgé de 14 ans.

— Une fausse-couche en 1926.

— En 1936 : fistule recto-vaginale après suppuration.

Début de l'aménorrhée :

— Aucune phase d'hypoménorrhée, aucun allongement du cycle ne peut être noté avant la brusque interruption de la menstruation en juillet 1941.

— Depuis l'arrêt des règles, quelques bouffées de chaleur.

— La persistance de petites pertes blanches banales n'empasant pas le linge se sont manifestées.

3 novembre 1941.

Examen :

— Utérus un peu petit.

— Pas de masse annexielle.

— Rectum souple et sphincter de bonne qualité.

Spéculum :

— Le col apparaît tigré au test de Schiller : quelques petites stries et taches rose clair montrant que par places la muqueuse ne prend pas le lugol,

Biopsie :

- Endomètre très peu abondant, pratiquement inexistant.

Devant cette hypotrophie de la muqueuse utérine et la présence de ce col tigré après pulvérisation de lugol, on fait faire une injection de 2 mmg. de Benzo-Gynoestryl.

10 novembre 1941 :

— Pas de changement fonctionnellement, les pertes blanches actuelles auraient légèrement diminué.

Examen :

- Sécrétion vaginale un peu jaune.

- Le lugol imprègne à nouveau tout le col : test de Schiller normal.

On institue un traitement de 1 mmg. de Benzo-Gynoestryl deux fois par semaine pendant 15 jours.

Conclusion. — On ne peut savoir s'il s'agit d'un début de ménopause chez cette femme de 38 ans ou d'une aménorrhée dont le caractère transitoire ne pourrait sembler qu'assez peu vraisemblable. La valeur du test de Schiller semble ici être nettement mise en évidence.

OBSERVATION N° 6

Mlle L..., 21 ans.

3 juillet 1941 : vient consulter pour arrêt des règles.

— Puberté : 13 ans.

Caractère des menstruations *avant le début des troubles :*

- Cycle généralement un peu court.

— Durée des règles : 2-3 jours.

— Sans douleurs ni aucun symptôme concomitant.

Début des troubles :

- Menstruation le 28 mars.

- Durée : 1/2 journée. Léger suintement arrêté par tamponnement.

— 29 avril : durée 48 heures, les 29 et 30 avril.

- Règles très peu abondantes.

— Pas de symptômes douloureux.

— Du 6 au 16 mai, reçoit chaque jour, en deux fois, 90 gouttes de Gynoestryl buccal.

- Mai : pas de règles, aucun symptôme à la date prescrite,

— Juin : du 9 au 14, six injections d'hormone gonadotrope sérique. Pas de règles fin juin.

On ne note, au cours de ces trois mois, aucune augmentation appréciable du poids; le caractère s'est un peu modifié, la malade devient nerveuse depuis trois semaines environ.

— De plus, depuis une quinzaine : augmentation des seins, de l'abdomen et de la taille.

— Récemment : un ou deux vertiges.

— Quelques petites bouffées de chaleur.

— Aucune perte blanche.

Examen :

— Seins assez volumineux, sans noyaux. Depuis quelques semaines, semblent être affaissés un peu.

— Peau un peu sèche.

— Acrocyanose très légère des jambes, qui sont glabres.

— Panicule adipeux, systèmes pileux normaux.

— Rien au palper abdominal, combiné au T. R. (utérus et ovaires normaux).

— T. A. : 10 1/2-13. Pouls : 72.

Traitement : hormone gonadotrope : 11, 12, 13 juillet, une ampoule chaque jour.

18 septembre 1941. Traitement suivi chaque mois :

— Aucune amélioration, aucune manifestation lors des injections ou après.

— L'aménorrhée date donc du 29 avril.

— Augmentation de la nervosité.

— Mais augmentation du poids : 1 à 2 kg., sans que le régime puisse le motiver; c'est sur ce signe qu'est demandée la mesure du M. B., signe qui semble en contradiction avec l'état de légère nervosité constate.

19 septembre 1941. Métabolisme de base : — 36 %. Extrait thyroïdien, 0,60 par jour, est prescrit; doses à atteindre progressivement en trois jours.

9 octobre 1941. Règles apparues le 7 octobre 1941.

— Peu abondantes, durée 48 heures.

— Avec céphalée.

— Pas de dysménorrhée.

Extrait thyroïdien ramené à 0,30 par jour.

24 octobre 1941, Examen gynécologique ;

- T. R. : utérus bien développé, ovaires semblent normaux.

— Légère asymétrie des petites lèvres, la droite plus développée.

— Sécrétion vaginale normale, pH normal 4,5.

— Spéculum de vierge : petite glaire cervicale transparente, mais non filante.

— Biopsie : malgré plusieurs tentatives, ne ramène aucun fragment, donc muqueuse hypotrophique.

L'extrait thyroïdien est continué. Rendez-vous pris pour une biopsie présumée prémenstruelle.

7 novembre 1941 :

— T. R. L'utérus paraît plus petit.

— Spéculum de vierge : minuscule glaire filante, tout à fait transparente.

— Schiller : érosion « congénitale » de la dimension d'une pièce de 1 franc.

— Biopsie : endomètre mince et pâle, petit fragment.

14 novembre 1941 :

— Les règles sont apparues le 12 novembre 1941 et sont en cours.

— La courbe thermique, presque normale, montre un décalage, cependant un peu retardé, et une hyperthermie prémenstruelle un peu raccourcie.

— Le traitement thyroïdien a été bien suivi, une mesure du M. B. est demandée pour apprécier l'amélioration et permettre de savoir si la dose quotidienne de 0,30 peut être diminuée.

Conclusion. — Hypothyroïdie révélée par le M. B., à l'occasion d'une aménorrhée, et très surprenante quant à son importance par rapport aux symptômes habituels. Après de fortes doses d'extrait thyroïdien, le fonctionnement ovarien semble revenu à peu près à la normale

OBSERVATION N° 7

Mlle D..., 18 ans.

Vient consulter le 25 octobre 1941 pour aménorrhée datant de novembre 1940,

Avant l'aménorrhée :

- Puberté à 15 ans.
- Cycle très irrégulier; arrêt fréquent, durant deux ou trois mois.
- Durée et abondance des règles également variables, d'autant plus importantes que le cycle était plus long.
- Depuis la puberté, la malade souffre d'engelures tous les hivers, engelures siégeant surtout aux mains.
- Jamais de bouffée de chaleur.
- Jamais de manifestations mammaires.

Depuis l'aménorrhée :

- Une augmentation du poids de 6 à 7 kg. en un an semble être le seul symptôme fonctionnel.

Au mois de mai et au mois de juillet 1941, deux fois pendant 48 heures, est apparu un écoulement sanguin. Il avait coïncidé avec un traitement entrepris par l'hormone gonadotrope, alors que du Benzo-Gynoestryl 5, à raison de deux injections par mois et plusieurs flacons de Crinex avaient été prescrits sans amener de résultat.

Le 25 octobre 1941 :

- Engelures manifestes.
- Morphologie d'aspect sensiblement normal.
- Légère tendance à l'adiposité.
- Système pileux normal.

C'est uniquement sur l'interrogatoire et d'après la notion d'augmentation du poids qu'est prescrit : extrait thyroïdien, 0,20 par jour.

2 novembre 1941 :

- Les règles sont apparues le 30 octobre et persistent actuellement.

Conclusion. — Aménorrhée hypothyroïdienne bénigne. L'absence de critère endométrial ne permet pas de porter un diagnostic très précis.

OBSERVATION N° 8

F... Mauricette, 18 ans 1/2.

11 juin 1941 : vient consulter pour aménorrhée datant de mars 1941 et adiposité,

— Puberté : 12 ans 1/2. A 15 ans, morphologie adulte formée sans changement depuis.

— Menstruations antérieures aux troubles. Cycle : 23 jours réguliers; durée des règles : 3-4 jours, non douloureux, abondance normale.

— Début des troubles : progressifs depuis deux ans environ.

— Augmentation du poids progressive, passant de 52 à 75 kg. en deux ans.

- Aménorrhée progressive :

— Cycle devient irrégulier, s'allongeant.

— Abondance en décroissance.

— Devient douloureux.

— Depuis un an environ, les règles se réduisent à l'émission de quelques caillots, cela dure une journée et ne se reproduit que tous les deux ou trois mois.

— En même temps que survient une vive pesanteur des jambes, siège d'assez volumineuses varices, qui gonflent et deviennent douloureuses à chaque menstrue.

— Pas de douleurs abdominales, pas de bouffée de chaleur.

— Les dernières règles datent des premiers jours de mars 1941. Depuis cette date, la courbe d'augmentation de poids a un peu fléchi, elle reste manifestement en hausse, d'autant que l'appétit est médiocre, l'alimentation réduite à quelques légumes et quelques bols de lait.

Examen :

— L'interrogatoire permet de noter un léger degré de ralentissement psychique.

— Inspection : adiposité, tronculaire surtout, bien que la taille soit assez marquée; cuisses et bras moins adipeux, extrémités normales. Figure un peu bouffie; davantage aspect de grosse fille que faciès lunaire.

— Système pileux normal.

— Varices aux jambes, pas très volumineuses.

— Tendance ecchymotique marquée, pas d'acrocyanose.

— Poids : 74 kg. T. A. : 11 1/2-6.

— Cœur, poumons, réflexes normaux.

— Métabolisme : -16 %,

Traitement : hormones gonadotropes les 11, 12, 13 juin; extrait thyroïdien 0,05 deux fois par jour.

10 juillet 1941 :

— Règles le 30 juin.

— Durée : 1/2 journée, très peu abondantes.

— Rouges sans caillot.

— Sans douleurs abdominales ni aucun signe concomitant. Au niveau des varices, légère augmentation, jambes pesantes et douloureuses, surtout depuis trois semaines.

— Le traitement par l'extrait thyroïdien n'a été suivi que jusqu'au 30 juin.

— Pas d'accroissement de l'appétit.

— Apathie croissante : cette jeune fille se dit fatiguée dès le réveil. Elle n'a pas une grande activité, restant souvent allongée dans l'après-midi pour ne pas souffrir des jambes.

Traitement : hormones gonadotropes les 10, 11, 12 juillet; extrait thyroïdien 0,10 deux fois par jour.

11 septembre 1941 :

— A eu ses trois injections d'une ampoule d'hormone gonadotrope en juillet et a fait son traitement thyroïdien.

— Était venue consulter en août, la dose d'extrait thyroïdien a été doublée et l'hormone gonadotrope prescrite à nouveau. Cette dernière n'a pas été administrée, mais l'extrait thyroïdien a été pris régulièrement.

— Depuis le 30 juin : pas de règles.

— Se plaint davantage de ses douleurs aux jambes, sans périodes d'exacerbation aux dates où auraient dû avoir lieu les règles.

— Somnolence moindre.

— Poids : 76 kg. le 25 août. Semble être un peu moins bouffie d'aspect.

— L'appétit faible.

— Traitement : à partir du 28 septembre, Benzo-Gynoes-tryl 1 tous les deux jours pendant dix jours. Extrait thyroïdien 0,40 par jour en deux fois.

Malade perdue de vue.

Conclusion. — Malade atteinte d'aménorrhée secondaire, d'étiologie difficile à déterminer en l'absence d'examen de l'endomètre. On peut supposer chez elle la présence d'un facteur thyro-hypophysaire prédominant,

CONCLUSIONS

1° La plus grande compréhension possible des phénomènes physiologiques du cycle fonctionnel utéro-ovarien est indispensable à l'étude de l'aménorrhée secondaire.

2° Le diagnostic étio-pathogénique est le but de toute investigation clinique, qui comprend elle-même une double finalité :

— Recherche du diagnostic étiologique de l'aménorrhée (cause lésionnelle génitale ou hypophysaire; cause fonctionnelle endocrinienne, hypogénitalisme ou trouble neuro-végétatif; ou enfin cause lésionnelle et fonctionnelle par kyste ou tumeur à activité hormonale);

— Etude de sa pathogénie immédiate; c'est-à-dire recherche de l'état hormonal actuel tendant à préciser une dysfonction ovarienne existante (présence, absence ou excès de folliculine ou de lutéine) qui aidera à préciser ultérieurement l'étage d'une dysfonction probable ou prouvée.

3° Les épreuves fonctionnelles échelonnées et con-

vergentes (examen morphologique, étude des sécrétions vaginales et du mucus cervical, test de Schiller, examen de la courbe thermique et biopsie de l'endomètre plus particulièrement encore) sont les moyens nécessaires à l'obtention d'un diagnostic étio-pathogénique le plus complet possible; les titrages hormonaux seraient des appoints importants s'ils pouvaient être plus facilement utilisés.

4° Le traitement doit être étiologique autant qu'il se peut, mais, en l'absence d'un diagnostic de certitude, il s'efforcera de produire, soit l'incitation ovarienne par l'hormone gonadotrope, soit, sauf contre-indication, la menstruation artificielle dans le but de vérifier la réceptivité utérine et de provoquer, par les phénomènes qu'elle détermine, une nouvelle incitation des différents relais endocriniens en cause. (Doses moyennes d'essai : benzoate d'œstradiol, 15 mmg.; progestérone, 30 mmg.) Il peut être enfin substitutif, et ceci a surtout un intérêt lorsqu'il s'agit d'insuffisance lutéinique, pour essayer de permettre la fécondation et éventuellement consolider ultérieurement la gestation.

5° Il ressort de cette étude deux notions principales :

a) La complexité de la question des aménorrhées secondaires, qui commande la prudence et la modestie, tant en ce qui concerne la compréhension de leur mécanisme qu'en ce qui concerne leur pronostic dans les cas difficiles;

b) L'intérêt considérable des procédés d'investiga-

tion hormonaux, qui permettent dans bien des cas de pénétrer assez avant dans cette compréhension du mécanisme de l'aménorrhée et d'obtenir, avec une certaine fréquence, des résultats heureux.

Vu :

Le Président,

FIESSINGER.

Vu :

Le Doyen,

BAUDOIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- BECLÈRE (Claude). — Société française de Gynécologie, 1939.
- BOURGUIGNON. — Blocage des hémorragies fonctionnelles par la mitosine sérique. (Thèse, Paris, 1939, Vigot, éditeur.)
- COTTE. — Les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme. (1 vol., Masson, éditeur, 1931.)
- GENNES (de). — Le syndrome d'hyperfolliculinémie. (*Journal de Méd. et Chir.*, 10 mai 1939.)
- Les fièvres endocrino-sympathiques. (*Journal de Méd. et Chir.*, 10 janvier 1934.)
- HOON (Pierra). — Contribution à l'étude de l'hormonologie gynécologique. (Thèse, Paris, 1936.)
- KREIS (J.). — Cycle inapparent et cycle fonctionnel chez la femme. (*Rev. Franç. Gyn. et Obst.*, janv.-fév. 1940.)
- MAIGNE. — Contribution à l'étude de la courbe thermique dans les aménorrhées secondaires. (Thèse, Paris, 1941.)
- MARCILLE (S.). — Le mucus cervical normal et pathologique. (Thèse, Paris, 1941, Maurice Lavergne, imprimeur.)
- MEDVEDEFF-CHAILLET. — Moyens cliniques d'appréciation de l'activité lutéinique en dehors de la gestation. (Thèse, Paris, 1941, Jouve et Cie, éditeurs.)
- MOCQUOT et MORICARD. — La présence de glycogène dans la muqueuse utérine de femme, un des tests d'action de la progestérone. (*Soc. Gyn. et Obst.*, juillet 1938.)
- MOCQUOT, PALMER et DEVILLERS. — La courbe thermique dans les aménorrhées secondaires. (*Soc. Gyn. et Obst. de Paris*, juillet 1939.)

- MORICARD (R. et J.). — Exploration cyto-hormonale et importance de la recherche du glycogène dans les biopsies endo-utérines pour l'étude de la formation du corps jaune. (*Rev. Franç. Gyn.*, octobre 1941.)
- MORICARD (R.). — Exploration cyto-hormonale en gynécologie. (V^e Congrès de Gynéc., Paris, 18-21 mars 1936.)
- MORICARD (R.) et GOTHIE (S.). — Cours de la Faculté de Médecine : Clinique gynécologique : hormones, vitamines, diastases, en biologie sexuelle. (Centre de documentation universitaire, Tournier et Constant, éditeurs.)
- PALMER. — Explorations fonctionnelles échelonnées et convergentes et diagnostic hormonal dans la stérilité. (*Rev. Franç. Gyn. et Obst.*, septembre 1941.)
- PALMER (R.). — Le déterminisme hormonal de l'apparition et de la disparition des glaires filantes du col utérin chez la femme. (*Soc. Biol.*, 22 mars 1941.)
- PALMER (R.) et DEVILLERS (J.). — Cycle ovarien et courbes thermiques. Utilisation pour le diagnostic de la date d'ovulation. (Compte rendu *Soc. Franç. Gyn.*, février 1939.)
- PIERRA (L.-M.). — Quelques observations sur le pH vaginal et cervical; son rôle, ses variations (*Rev. Franç. Gyn. et Obst.*, janvier-février 1940.)
- PORTES (L.). — Considérations sur la synergie des œstrogènes et de la progestérone sur l'endomètre de la femme. (*Bull. Ac. Méd.*, séance du 29 octobre 1940.)
- PORTES et VARANGOT. — Considérations sur la menstruation artificielle par injections de benzoate d'œstradiol et de progestérone. (*Press. Méd.*, 25-28 juin 1941.)
- ROGE (R.). — Diagnostic et traitement dans les troubles gynécologiques d'origine ovarienne. (*Gaz. Méd. Franç.*, 1^{er} juin 1937.)
- SECOND (R.). — Les aménorrhées et leur traitement. (*Gaz. Méd. Franç.*, 1^{er} n° mars 1941.)
- SÉGUY. — Syndrome de l'ovulation sidérée et du follicule persistant. (*Presse Méd.*, 17 juin 1941.)
- SIMONNET. — L'hormone folliculaire en physiologie normale et pathologique. (1 vol., Masson, éditeur, 1937.)

SIMONNET (H.) et ROBEY (M.). — Le corps jaune. (1 vol., Masson, éditeur, 1939.)

VARANGOT (J.). — Biopsie fonctionnelle de l'endomètre, techniques et applications pratiques. (*Bull. Méd.*, 14 mai 1938.)

— Thérapeutique hormonale de dysménorrhée. (*Presse Méd.*, 21-24 février 1940.)

WEIL (M.-P.) et GINSBOURG (B.). — Les dyslutéinies ou troubles fonctionnels du corps jaune. (*Gaz. Méd. Franç.*, 1^{er} janvier 1940)

ZONDEK. — Les affections des glandes endocrines et leur traitement. (1 vol., Maloine, éditeur, 1938.)

TABLE DES MATIERES

<i>Rappel de physiologie utéro-ovarienne normale en dehors de la puberté, de la ménopause et de la gestation</i>	14
— Rappel de la physiologie de la menstruation proprement dite	29
<i>Définition de l'aménorrhée secondaire</i>	34
<i>Etiologie - Pathogénie</i>	36
— Aménorrhées lésionnelles	36
— Aménorrhées fonctionnelles	38
— Groupe intermédiaire : fonctionnelles et lésionnelles	40
<i>Etude clinique :</i>	
— Signes fonctionnels et interrogatoire	42
— Signes généraux et en particulier la température, étude de la courbe thermique	45
— Signes physiques :	
— Morphologie générale	47
— Morphologie vulvaire	48

— Epreuves fonctionnelles :	
— Les sécrétions vaginales	48
— La glaire cervicale	49
— Le test de Schiller	50
— Le toucher vaginal	51
— La biopsie de l'endomètre :	
— critères histologiques	52
— technique	54
— contre-indications	55
— applications dans les aménor- rhées secondaires	56
— Le dosage	60
<i>Traitement</i>	64
— Aménorrhées ne nécessitant pas un traite- ment particulier	64
— Aménorrhées lésionnelles	65
— Aménorrhées fonctionnelles	66
— Hyperhormonales	67
— Hypohormonales	68
— Hypohormonales accompagnées d'au- tres troubles endocriniens frustes...	70
<i>Observations cliniques</i>	76
<i>Conclusions</i>	93
<i>Bibliographie</i>	97

